

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



Evolución y complicaciones de los niños tratados con trasplante de
progenitores hematopoyéticos y su relación con el estado nutricional y
soporte empleado

TESIS DOCTORAL

MIRIAM BLANCO RODRÍGUEZ

Madrid, 2014

ÍNDICE:

I.INTRODUCCIÓN.....	9
1.MALNUTRICIÓN:.....	10
1.A. Desnutrición:.....	10
1.A.1. Origen de la desnutrición:.....	10
1.A.2. Fisiopatología de la desnutrición:	11
1.A.3. Tipos clínicos de desnutrición: kwashiorkor y marasmo.	15
1.A.4. Clasificación y gravedad de la desnutrición:	16
1.A.5. Efectos secundarios de la desnutrición:	19
1.B. Obesidad:	20
1.B.1 Concepto y origen:	20
1.B.2. Fisiopatología y tipos:	20
1.B.3. Efectos secundarios de la obesidad:	22
1.C. Valoración nutricional:	23
1.C.1. Historia clínica:	23
1.C.2. Exploración física:.....	24
1.C.3. Antropometría:	24
1.C.3.1 Parámetros antropométricos básicos. Significado y modo de obtención.	24
1.C.3.2. Índices nutricionales derivados:.....	25
1.C.3.3. Confrontación con patrones de referencia:.....	27
1.C.3.4. Patrones de referencia	28
1.C.3.5. Criterios de clasificación del estado nutricional:	31
1.C.4. Exploraciones complementarias:	32
1.C.4.2 Composición corporal:	32
1.C.4.1 Evaluación del estado proteico y parámetros bioquímicos:	34

1.C.4.3 Valoración del gasto energético (calorimetría):.....	37
2. CÁNCER EN LA INFANCIA:.....	38
2.A. Incidencia y prevalencia del cáncer en la infancia. Supervivencia.....	38
2.B. Desnutrición en pacientes oncológicos:	39
2.B.1 Prevalencia:.....	39
2.B.2 Causas de desnutrición.....	40
2.B.2.1. Causas de desnutrición asociadas al tumor:	40
2.B.2.2. Causas de desnutrición asociadas con los tratamientos oncológicos:	42
2.B.3 Consecuencias de la desnutrición en el cáncer:	44
2.B.3.1 Efectos generales de la desnutrición:	44
2.B.3.2. Consecuencias en los niños con cáncer:	45
2.C. Obesidad en pacientes con cáncer:	46
2.C.1 Prevalencia de obesidad en pacientes oncológicos:.....	46
2.C.2 Causas de obesidad asociada al cáncer:	47
2.C.3. Consecuencias de la obesidad asociada al cáncer:	48
2. D. Patologías asociadas a la supervivencia en los niños con cáncer:.....	49
3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS:.....	51
3.A. Concepto:	51
3.B. Tipos de trasplante según el donante:	51
3.C. Tipos de trasplante según la fuente de obtención de los progenitores :.....	51
3.D. Tipos de acondicionamiento:.....	53
3.E. Supervivencia, factores pronósticos y complicaciones digestivas asociadas al trasplante:	55
3.F. Estado de los trasplantes en enfermedades específicas en niños y adolescentes:.....	57
4. TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON CÁNCER:.....	61
4.A. Objetivos:	61

4.B. Eficacia:.....	62
4.C. Tipos de soporte (oral, enteral, parenteral):.....	63
4.D. Complicaciones:	68
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	70
HIPÓTESIS:.....	71
OBJETIVOS:	71
III.MATERIAL Y MÉTODOS:.....	72
1.CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:	73
2.DISEÑO:	73
3.PACIENTES:.....	73
4. TRATAMIENTO NUTRICIONAL:.....	78
4.A. Cálculo de las necesidades:.....	78
4.B. Alimentación oral:.....	79
4.C. Nutrición enteral:.....	79
4.D. Nutrición parenteral:	79
5.EVALUACIÓN NUTRICIONAL:	80
5.A. Cálculo de aportes:.....	80
5.B.. Antropometría:.....	80
5.C. Datos de laboratorio:.....	82
6.ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	84
7.COMITÉ ÉTICO:.....	85
8.LIMITACIONES DEL ESTUDIO:	85
IV. RESULTADOS:	87
1.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRASPLANTE:	88
2.VALORACIÓN NUTRICIONAL INICIAL:.....	88

2.A. Cálculo de las necesidades:.....	88
2.B. Calorimetría indirecta:	89
2.C. Antropometría:	89
2.D. Estudios de laboratorio:	90
3. TRATAMIENTO NUTRICIONAL:.....	93
3.A. Nutrición enteral u oral:	93
3.B. Nutrición parenteral:	93
4. VARIACIONES EN LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES DURANTE EL MES POSTRASPLANTE:.....	96
4.A. Glucemia:	96
4.B. Perfil lipídico:.....	96
4.C. Enzimas hepáticas:.....	96
4.D. Bilirrubina:.....	97
4.E. Creatinina:	97
5. EVOLUCIÓN CLÍNICA:	98
5.A. Antropometría:.....	98
5.B. Evolución del estado proteico:	100
5.C. Otros parámetros analíticos y su evolución:	104
5.D. Enfermedad injerto contra huésped (EICH) y sus complicaciones analíticas:	107
6. EFECTOS SECUNDARIOS DEL SOPORTE NUTRICIONAL:	108
6.A. Soporte enteral:.....	108
6.B. Nutrición parenteral:	108
7. MORTALIDAD:	109
V. DISCUSIÓN:.....	110
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS Y DE SU PATOLOGÍA: ...	111

2.VALORACIÓN NUTRICIONAL BASAL (ANTROPOMETRÍA Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS):	111
3.EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA TRAS EL TRASPLANTE:	114
4.EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS TRAS EL TRASPLANTE:	116
5.SOPORTE NUTRICIONAL Y CÁLCULO DE LAS NECESIDADES:.....	118
6.ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL:	119
7.INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL CURSO CLÍNICO DEL TRASPLANTE Y EL SOPORTE EMPLEADO:	121
8.EFECTOS SECUNDARIOS DERIVADOS DEL TRASPLANTE:.....	122
VI. CONCLUSIONES:.....	124
VII. BIBLIOGRAFÍA:	127

TABLAS Y FIGURAS:

Tabla 1: Clasificación de la desnutrición según Gómez

Tabla 2: Clasificación de la desnutrición proteico-calórica de Wellcome

Tabla 3: Índices nutricionales derivados del peso y de la talla

Tabla 4: Sobre peso: interpretación

Tabla 5: Cálculo de índices nutricionales

Tabla 6: Criterios diagnósticos de desnutrición

Tabla 7: Técnicas de valoración de la composición corporal

Tabla 8: Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos

Tabla 9: Alteraciones en el metabolismo de los lípidos

Tabla 10: Alteraciones en el metabolismo de las proteínas

Tabla 11: Efectos secundarios de la quimioterapia

Tabla 12: Clasificación de los tumores infantiles según el riesgo nutricional

Tabla 13: Ventajas de la nutrición enteral con respecto a la parenteral

Tabla 14: Candidatos apropiados para considerar nutrición parenteral en trasplantados de progenitores hematopoyéticos

Tabla 15: Características de los pacientes

Tabla 16: Cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC)

Tabla 17: Valoración de las proteínas séricas según el grado de depleción proteica

Tabla 18: Estado proteico basal

Tabla 19: Valores analíticos basales alterados

Tabla 20: Composición de la nutrición parenteral según los distintos grupos de edad

Tabla 21. Evolución de los valores analíticos durante el trasplante

Tabla 22: Evolución de las medidas antropométricas

Tabla 23: Evolución del estado proteico

Tabla 24: Pacientes con criterios de desnutrición según el estado proteico

Tabla 25: Evolución de los parámetros bioquímicos en el año postrasplante

Figura 1: Composición corporal. Modelo de los 5 niveles.

Figura 2: Algoritmo de soporte nutricional en niños con cáncer

I.INTRODUCCIÓN

1.MALNUTRICIÓN:

Se puede definir la malnutrición como aquella situación en la que, un exceso o un defecto de energía, proteínas u otros nutrientes, provoca efectos adversos medibles, con significación clínica, sobre la forma o función de los tejidos y del organismo¹⁻⁴.

1.A. Desnutrición:

Es la malnutrición por defecto y se trata de un proceso continuo provocado por una falta de equilibrio entre la ingesta de energía y los requerimientos de un individuo. Da lugar a una serie de cambios metabólicos y funcionales iniciales, que sólo se traducen en alteraciones antropométricas tiempo después⁵.

1.A.1. Origen de la desnutrición:

La desnutrición primaria o por defecto de nutrientes afecta a millones de niños en el mundo. En 2010 se estimó que, a nivel mundial, el 27% (171 millones) de los niños menores de 5 años sufría alteraciones del crecimiento y el 16% (104 millones), bajo peso⁶. Los más vulnerables son los niños que viven en países en vías de desarrollo, donde se considera el principal problema de salud pública. Las enfermedades bacterianas y parasitarias, cuya prevalencia es muy elevada en estos lugares, contribuyen a la desnutrición, que, a su vez, incrementa la susceptibilidad a dichas infecciones⁷.

En los países desarrollados, encontramos desnutrición sobre todo asociada a enfermedades crónicas⁸ y en pacientes hospitalizados¹ y es más prevalente en ancianos y niños menores de 5 años⁹. Las cifras varían en función de las herramientas utilizadas para el diagnóstico¹.

Los estudios en pacientes adultos muestran una tasa de desnutrición en torno al 20-30%, en el momento del ingreso hospitalario¹⁰, asociada fundamentalmente a aquellos con patología maligna, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades crónicas cardio-respiratorias.

En los niños con enfermedades agudas graves o con enfermedades crónicas, que precisan numerosos ingresos hospitalarios y pruebas diagnósticas que interfieren con su correcta alimentación, las tasas de desnutrición varían notablemente, entre el 6 y el 40%¹¹. Se ha observado un mayor riesgo de desnutrición en estudios basados en la medición y relación del peso y la talla⁹ en lactantes y niños menores de 5 años y en aquellos con múltiples diagnósticos, retraso mental¹², enfermedades infecciosas y fibrosis quística¹³. Si se considera el valor del perímetro braquial y del pliegue tricipital, la tasa de desnutrición en grupos de pacientes como los oncológicos, aumenta notablemente¹⁴. Son cifras muy elevadas por sus repercusiones en el crecimiento y desarrollo y en la salud en general¹⁰ que no han mejorado en los últimos 15 años⁹.

1.A.2. Fisiopatología de la desnutrición:

Cuando existe una deficiencia nutricional, se produce una adaptación de los diferentes órganos y sistemas del organismo, para hacer frente a la misma. Tiene lugar una movilización de las reservas energéticas corporales con la consiguiente disminución de los depósitos orgánicos. Aunque inicialmente este proceso es subclínico, si continúa, aparecerán alteraciones clínicas propias, que conducirán a la enfermedad e incluso la muerte, si se sobrepasa la capacidad adaptativa de cada individuo. La desnutrición aguda en los niños inicialmente detiene la ganancia ponderal manteniendo la velocidad de crecimiento. Si el proceso continúa, se pierde peso llegando a la consunción o *wasting*, por la movilización de las reservas de energía (grasa) y de las estructuras (músculo), y al prolongarse en el tiempo y cronificarse tiene lugar una detención del crecimiento con una disminución de la talla o *stunting*.

La respuesta adaptativa del organismo tiene lugar a diferentes niveles:

- Sobre la composición corporal:
 - Disminución precoz del componente grasa.
 - Movilización proteica, fundamentalmente de la masa muscular, preservando inicialmente las proteínas viscerales. Los mecanismos

fisiopatológicos de las distintas formas clínicas (marasmo y kwashiorkor) no son aún del todo conocidos, pero sí se ha visto que las concentraciones plasmáticas de proteínas no difieren¹⁵. Si se comparan la respuesta a la infección de los niños con kwashiorkor con los que tienen marasmo o una adecuada nutrición¹⁶ se ha observado menor concentración de mediadores inflamatorios como la IL-1, así como del porcentaje de neutrófilos y de GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), que se relaciona con los niveles plasmáticos de albúmina.

- Respuesta a nivel endocrino-metabólico:
 - Disminución de la glucosa plasmática y, como consecuencia, de la secreción de insulina y aumento del glucagón. Se favorecen la glucogenolisis y la lipolisis.
 - Respuesta al estrés: aumento de los niveles de adrenalina y cortisol, que también conducen a un aumento de la lipolisis y del catabolismo proteico. Aumentan los ácidos grasos libres que favorecen la resistencia periférica a la insulina. La elevación del cortisol y de los aminoácidos libres procedentes del catabolismo proteico, suprimen el eje de la hormona de crecimiento (GH) inhibiendo el crecimiento.
- Se producen otros cambios hormonales. Una reducción de la síntesis de hormonas tiroideas que conduce a la disminución del gasto energético en reposo. Aumenta la actividad del eje renina-aldosterona¹⁷ como consecuencia de la disminución del volumen sanguíneo y de la perfusión renal, produciendo aumento de la retención de sodio y agua, que darán lugar a edemas (más característico en el kwashiorkor) y a la disminución del potasio. Disminuyen también los niveles de gonadotropinas que darán lugar a un retraso del desarrollo puberal.
- Repercusión sobre los diferentes órganos y sistemas:

- Sistema inmune: según empeora la desnutrición, aumenta el riesgo de infección debido a una depresión del sistema inmunitario¹⁸. Los tejidos linfoides se reducen de tamaño y disminuye la formación de anticuerpos. Se afecta especialmente la inmunidad de tipo celular.
- Por la pérdida de grasa subcutánea, se ve reducida la capacidad de regular la temperatura y el agua corporal, de manera que se presenta frecuentemente hipotermia y deshidratación^{19, 20}.
- A nivel del aparato digestivo:
 - El hígado, por deficiencia de lipoproteínas, se muestra incapaz de movilizar la grasa, que se acumula y produce hepatomegalia.
 - La pared gástrica se adelgaza y su mucosa se atrofia, disminuyendo la secreción de la misma y facilitando el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.
 - En el intestino se produce atrofia de las vellosidades¹⁹ y alteración de las secreciones pancreática y biliar. Todo ello, unido al sobrecrecimiento bacteriano, reduce la digestión y absorción de los nutrientes y puede contribuir a la instauración y mantenimiento de diarrea.
- Sistema hematopoyético: disminuyen la hemoglobina y el número de hematíes.
- A nivel cardiovascular disminuyen el gasto cardiaco, la presión arterial y el retorno venoso. En los pacientes con desnutrición grave es posible encontrar desaparición de la grasa a diferentes niveles, que, cuando afecta al corazón, puede producir insuficiencia cardiaca que será más grave en los que además asocien edemas²¹.
- A nivel del sistema nervioso la desnutrición severa en edades tempranas de la vida puede dar lugar a alteraciones tales como disminución de la mielinización,

de la producción de neurotransmisores, de la velocidad de conducción nerviosa y del desarrollo intelectual¹⁸.

- En un intento de disminuir la mortalidad de estos pacientes y mejorar su cuidado en los diferentes centros médicos y hospitalarios donde son atendidos, se establecieron en el año 1999 las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo de la desnutrición grave²². Se trata de una estandarización del protocolo de atención y tratamiento para estos niños basado en diez pasos o escalones básicos, como son la prevención y tratamiento de la hipoglucemia, la hipotermia, la deshidratación, las alteraciones electrolíticas, las infecciones y el déficit de micronutrientes. Se incluye también el aporte de alimentos especiales para la estabilización inicial y la recuperación del crecimiento, el proporcionarles cariño y estimulación y prepararlos para el seguimiento después del alta^{23, 24}. La aplicación de estas guías es factible en hospitales con recursos escasos, que en general, son los que reciben gran número de pacientes con desnutrición grave²³. Tras la implantación de las mismas se ha observado una disminución de la mortalidad de estos niños del 50 al 18-20%, principalmente las debidas a hipoglucemia, hipotermia y fallo cardiaco en las primeras 24 horas. Se debe mejorar en la correcta elección del tratamiento antibiótico, ya que las sepsis continúan siendo causa del 50% de las muertes. La siguiente causa de muerte es la deshidratación y su manejo, no siempre adecuado²⁴. Según un estudio reciente realizado en un hospital infantil de Colombia, el estado nutricional mejoró de forma significativa en aquellos niños desnutridos tratados según las guías de la OMS, con respecto a aquellos en los que no se aplicaron dichas recomendaciones²⁵. La tasa de mortalidad en este estudio fue del 10%, similar a la publicada en otros estudios de Latino América, en los que también se observó una disminución de la misma tras la implantación de las guías de la OMS²⁶⁻²⁸.

1.A.3. Tipos clínicos de desnutrición: kwashiorkor y marasmo.

El primero está originado por una escasa ingesta proteica con un aporte energético relativamente adecuado, y el segundo por una deficiencia global de energía y proteínas²⁹. La primera descripción del kwashiorkor fue la de Williams en 1935, aunque no fue hasta 1952 cuando Brock y Autret definieron los criterios de dicha entidad, que incluían retraso de crecimiento, alteraciones de la pigmentación de la piel y el cabello, edema, alteraciones hepáticas desde infiltración grasa hasta necrosis celular y fibrosis, y una elevada mortalidad, en ausencia de una adecuada ingesta proteica. Los niños con marasmo, en cambio, fueron descritos en 1964 por Barness como aquellos que presentaban un peso extremadamente bajo, atrofia muscular y de la grasa subcutánea, con la facies arrugada y alteraciones del cabello y con escaso o ningún edema. Se produce por una movilización endógena de todas las posibles fuentes de energía y es frecuente que presenten prolapso rectal o anal como consecuencia de la pérdida de la musculatura y de la grasa perianal ^{7, 18, 25, 29}. Se reconoce una tercera categoría denominada kwashiorkor marásmico o atrófico, que fue definida en 1964 por Venkatachalam y que incluye a aquellos niños que reúnen características de ambas entidades³⁰.

La palabra kwashiorkor es originaria de Ghana y hace referencia a “la enfermedad del niño desplazado cuando otro está en camino”⁷. Los niños con kwashiorkor tienen un importante déficit de proteínas séricas, fundamentalmente de albúmina, asociado a un elevado riesgo de infección por la severa inmunodeficiencia que presentan, así como anemia y hepatomegalia. Con frecuencia tienen un peso adecuado a su edad y signos clínicos como la llamada “cara de luna llena”, abdomen hinchado, anemia e irritabilidad y otros ya enumerados anteriormente^{7, 25, 29}.

1.A.4. Clasificación y gravedad de la desnutrición:

En los años 50, Gómez clasificó la desnutrición en función del peso para la edad según tres grados diferentes (Tabla 1). El primer grado hacía referencia a los pacientes en los que el peso estaba menos afectado, el segundo se asociaba a un cuadro clínico más severo que con frecuencia requería tratamiento hospitalario y, por último, el tercer grado de desnutrición se refería a los pacientes con un peso extremadamente bajo y que necesitaban un tratamiento mucho más intensivo y tenían una alta tasa de complicaciones y de mortalidad³¹. Esta clasificación, no diferenciaba el tipo clínico de desnutrición y se empleaba en comunidades en las que habitualmente se desconocía la edad exacta de los niños²⁹.

Tabla 1. Clasificación de la desnutrición según Gómez³¹

GRADO	% PESO RESPECTO AL TEÓRICO PARA LA EDAD
PRIMERO	76-90%
SEGUNDO	61-75%
TERCERO	< 60%

En 1972, Waterlow propuso una clasificación que contemplaba aspectos tanto cuantitativos como cualitativos. Se comenzó a valorar el peso para la talla como indicador del estado nutricional actual (*wasting*) y la talla para la edad para estimar la historia nutricional pasada. La reducción de la talla final se definió como *stunting*²⁹.

Otras clasificaciones consideran la presencia o no de edema, como la de Wellcome²⁹ (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de la desnutrición proteico-calórica de Wellcome

Porcentaje de peso para la edad respecto al percentil 50	Edema	
	Presente	Ausente
80-60%	Kwashiorkor	Desnutrido
< 60%	Kwashiorkor marásmico	Marasmo

Se han utilizado otras muchas clasificaciones según diversos índices: Mc Laren, nutricional o de Suckcla, que han llevado a una gran confusión y dificultad para la valoración de la desnutrición, pues muchos de estos índices son difíciles de interpretar, no están validados para todas las edades y sus puntos de corte se solapan.

La OMS aboga por el uso de la relación del peso para la talla (P/T) en los menores de 5 años y del índice de masa corporal (IMC) para los mayores de esa edad (IMC, peso en kg/ talla² en metros), desde la publicación de sus tablas en el año 2006 y de la expresión de estos parámetros en desviaciones estándar o puntuaciones Z (Tabla 3). Se considera que un niño presenta desnutrición aguda cuando se afecta su relación P/T o su IMC (según la edad) y mantiene una talla normal. Se trata de desnutrición crónica cuando está afectada la talla respecto a las curvas estandarizadas. La relación P/T y el IMC pueden ser normales o estar también alteradas (desnutrición crónica agudizada)^{32,33}.

Tabla 3. Índices nutricionales derivados del peso y de la talla recomendados por OMS.

Cálculo y clasificación

Relación o índice	Cálculo
Relación peso/talla	Curva percentilada / Z-score

Índice de masa corporal (IMC)	Peso (kg)
	<hr/>
	Talla (m) ²
	Curva percentilada / Z-score

Relación peso/talla. Se clasifica según percentil y/o puntuación z:

- Normal: P₁₅– P₈₅ ($Z \geq -1$ y $\leq +1$)
- Desnutrición:
 1. Leve, $<P_{15}$ y $>P_3$ ($Z < -1$ y ≥ -2);
 2. Moderada, $<P_3$, $Z < -2$ y ≥ -3 ;
 3. Grave, $Z < -3$
- Sobrenutrición:
 1. Leve (sobrepeso) $>P_{85}$ y $<P_{97}$ ($> +1$ y $\leq +2$);
 2. Obesidad, $>P_{97}$ ($Z > +2$ y $\leq +3$);
 3. Obesidad intensa, $Z > +3$.

IMC (OMS): Hasta 5 años se clasifica igual que la relación peso/talla. En mayores de 5 años:

- Normal: P₁₅– P₈₅ ($Z \geq -1$ y $\leq +1$)
- Desnutrición aguda: leve ($<P_{15}$ y $>P_3$, $Z < -1$ a ≤ 2) moderada ($<P_3$, $Z < -2$ a ≤ 3) y grave ($Z < -3$).
- Sobrepeso $>P_{85}$ (puntuación $Z > +1$), equivalente a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años;
- Obesidad $>P_{98}$ (puntuación $Z > +2$), equivalente a un IMC de 30/m² a los 19 años.

Sobrepeso y obesidad deben valorarse junto al perímetro braquial y pliegue tricipital para distinguir exceso de grasa o masa muscular (Tabla 4)

Tabla 4. Sobrepeso: interpretación

Índice	Obesidad	Constitución atlética
Peso para la edad	Elevado	Elevado
Talla para la edad	Normal o elevada	Normal o elevada
IMC	Elevado	Elevado
Perímetro braquial	Elevado	Elevado
Pliegue tricipital	Elevado	Normal

*Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP, 2009*²⁸

Cuando la desnutrición evoluciona a la cronicidad, se afectará también la talla, encontrando talla $<P_{15}$ y $>P_3$ con $Z < -1$ y ≥ -2 en los casos leves, talla $<P_3$, $Z < -2$ y ≥ -3 en desnutrición crónica moderada y $Z < -3$ en grave. Por ello, los índices peso para la talla pueden ser normales.

1.A.5. Efectos secundarios de la desnutrición:

Como se ha descrito, al existir un déficit nutricional, el organismo establece una serie de mecanismos de adaptación funcional de sus distintos órganos y sistemas. La movilización de sus reservas energéticas conduce a una pérdida progresiva de los depósitos, inicialmente subclínica y posteriormente con expresión propia de una alteración global o específica. El desarrollo de complicaciones es consecuencia de estos trastornos en la estructura y función de los diversos órganos y sistemas, principalmente en la función inmune³⁴, cardíaca, respiratoria, digestiva y hematológica³⁵. La desnutrición crónica en los niños origina, además, un retraso en el

crecimiento y, si no se corrige puede ocasionar efectos a largo plazo en el tamaño corporal y en el desarrollo intelectual.

1.B. Obesidad:

1.B.1 Concepto y origen:

Se entiende por obesidad el acúmulo excesivo de tejido graso que produce un aumento de la morbimortalidad del sujeto. Este aumento del tejido graso supone una alteración de la composición corporal. La determinación de dicha composición se puede realizar por técnicas específicas que se detallan más adelante, o de forma indirecta mediante el empleo del IMC o de Quetelet que muestra una buena correlación con el contenido graso³⁶⁻³⁹. En los niños, la composición corporal grasa varía en función de la edad, el sexo y el grado de desarrollo puberal, por lo que se hace aún más difícil que en los adultos establecer puntos de corte para clasificar la obesidad. Se debe emplear un valor de IMC estandarizado en función de la edad y el sexo respecto a unas referencias poblacionales. Según la OMS, se considera que un niño presenta obesidad cuando su IMC se encuentra en un valor por encima de +2 desviaciones estándar, respecto a la media del mismo para niños de su misma población, edad y sexo³³.

La obesidad infantil ha aumentado de forma progresiva en los últimos 30 años en todos los países, desarrollados o no. En nuestro medio hay diversos estudios de prevalencia en los que se observa un ascenso de las cifras de niños que la presentan, llegando a una prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad por encima del 25% de los niños de 2 a 17 años⁴⁰⁻⁴².

1.B.2. Fisiopatología y tipos:

Bajo el término de obesidad se engloban diversas etiologías y entidades patológicas. Aunque el gran incremento actual de la obesidad infantil se debe al desequilibrio entre

la ingesta y el gasto energético, hay cada vez mayor porcentaje de casos, en los que conocemos una causa genética, endocrinológica o sindrómica subyacente⁴³.

La obesidad exógena es la más común. La coexistencia de una dieta hipercalórica asociada a un bajo nivel de actividad física determina la acumulación de tejido graso, pero no de igual manera en todos los individuos ya que la base genética de cada individuo modula la respuesta y ello explicaría, en gran parte, la heredabilidad familiar de esta patología⁴⁴. La obesidad paterna es un factor de riesgo de obesidad en el niño y adolescente, probablemente debido a factores genéticos, epigenéticos, sociales y ambientales⁴⁵. Este tipo más común de obesidad debería llamarse poligénica. Las modificaciones ejercidas por los diferentes factores ambientales sobre el genoma (epigenéticas) en fases tempranas del desarrollo, parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad⁴⁶.

La obesidad de etiología monogénica es consecuencia de la alteración de un único gen y constituye una minoría en el conjunto de pacientes afectados por esta patología. En todos ellos se observa la presencia de una obesidad muy intensa y de inicio precoz.

Se puede producir una obesidad secundaria a diferentes enfermedades o a procedimientos terapéuticos, sobre todo los que afectan al área hipotálamo-hipofisaria, y a tratamientos farmacológicos diversos⁴³. El aumento de peso puede estar asociado a la administración de insulina, glucocorticoides, anticonceptivos hormonales, psicótropos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antihipertensivos y antihistamínicos⁴⁷. Los pacientes con patología tumoral tienen mayor riesgo de presentar obesidad, fundamentalmente aquellos que han padecido tumores cerebrales o leucemia linfoblástica aguda, como se explica más adelante⁴⁸.

La obesidad central o de predominio abdominal se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquella de localización periférica⁴⁹. La medida del perímetro de la cintura valora indirectamente la grasa a nivel intra-abdominal y visceral y se muestra como el mejor parámetro antropométrico aislado para predecir el riesgo de síndrome metabólico asociado a sobrepeso y es mejor predictor de riesgo cardiovascular que el IMC⁵⁰⁻⁵². La combinación de ambas medidas (perímetro

abdominal e IMC) es útil en la clínica para evaluar la presencia de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en los niños y adolescentes con obesidad⁵⁰.

1.B.3. Efectos secundarios de la obesidad:

El incremento de la prevalencia y gravedad de la obesidad infantil ha puesto de manifiesto gran cantidad de complicaciones asociadas. Éstas pueden desarrollarse a medio y a largo plazo y es frecuente observar ya en adolescentes obesos, patologías que hasta hace años, sólo se presentaban en adultos⁵³. El principal riesgo de desarrollar comorbilidades se encuentra en aquellos niños o adolescentes obesos que continuarán siendo obesos en la edad adulta, no tanto en aquellos que dejan de serlo⁵⁴.

Se pueden presentar complicaciones asociadas en diversos órganos y sistemas, como resistencia a la insulina, diabetes, enfermedad por depósito graso hepático, hipertensión arterial, dislipemias, alteraciones del aparato locomotor y complicaciones psicosociales.

La complicación metabólica más importante es la resistencia a la insulina. Se produce una incapacidad de la insulina plasmática para promover la captación periférica de glucosa y suprimir la gluconeogénesis hepática, dando lugar a un aumento compensador de su secreción, que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e, incluso, en una Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) si fracasa la capacidad compensadora⁵⁵.

La resistencia a la insulina se considera la base fisiopatológica de una serie de alteraciones que coexisten en el denominado síndrome metabólico, cuyo criterio imprescindible es la existencia de intolerancia a los hidratos de carbono, resistencia a la insulina o DM2 y que incluye otras alteraciones tales como obesidad, hipertensión arterial y alteraciones del perfil lipídico. Hay diversas definiciones para este síndrome y, en la población infantil, es aún más difícil emplear valores objetivos y puntos de corte estandarizados. Sea como fuere, se deben identificar y tratar estos factores de

riesgo de forma individualizada y tratar de prevenir las complicaciones que a ellos se pueden asociar^{56, 57}.

La progresión de la aterosclerosis se encuentra acelerada en los niños obesos y en ellos está aumentado el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta, que se asocia a cifras elevadas de IMC⁵⁸.

Respecto a la patología pulmonar, se encuentra mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño aunque no de asma^{59, 60}.

Es frecuente encontrar deficiencias nutricionales como el déficit de vitamina D^{61, 62}, de mecanismo no aclarado, o de hierro^{63, 64}.

La obesidad se asocia también a un adelanto de la menarquia en las niñas, del desarrollo puberal en los niños y de la maduración ósea en ambos sexos⁶⁵⁻⁶⁷.

1.C. Valoración nutricional:

A la hora de valorar el estado nutricional de un paciente, es fundamental realizar una adecuada historia clínica, exploración física y antropométrica y considerar en cada caso si es necesario solicitar pruebas complementarias⁶⁸.

1.C.1. Historia clínica:

Debe incluir los antecedentes personales referentes al parto, peso y talla al nacimiento, momento de introducción y tipo de los alimentos, enfermedades o circunstancias que puedan haber alterado el crecimiento o nutrición y evolución de los parámetros de peso y talla en el tiempo. Se preguntará también por el grado y tipo de actividad física y por los antecedentes familiares, talla y desarrollo puberal de los padres, factores socioeconómicos y culturales que puedan influir en la nutrición².

Se debe realizar una encuesta dietética que nos permita conocer si son adecuados tanto la cantidad de alimentos ingeridos como la composición de los mismos. Se realizará una historia dietética que nos aporte información de la ingesta en los meses

previos a la consulta, dándonos información sobre los hábitos dietéticos^{69, 70}, así como la ingesta alimentaria de 24 horas, incluyendo el mayor número de días posibles que permitan conocer de forma más fiable el consumo habitual⁷¹. Hay otros métodos de valoración de la dieta mucho más precisos, pero más difíciles de realizar, como el registro y pesada directa de todos los alimentos ingeridos durante un determinado periodo de tiempo. Con los datos recogidos y la ayuda de tablas de composición de alimentos, se puede hacer una valoración completa de la dieta que incluya aspectos cualitativos y cuantitativos⁶⁸.

1.C.2. Exploración física:

Hay que realizar una exploración física completa prestando especial atención a posibles datos de organicidad o de carencia de algún tipo. Se realizará siempre con el paciente desnudo o en ropa interior.

1.C.3. Antropometría:

Deberá ser lo más precisa posible, realizada por personal entrenado y conocedor de las técnicas. Es un método no invasivo que aporta información acerca del estado nutricional, pero puede no detectar variaciones en periodos cortos de tiempo. Debe incluir la medición de diversos parámetros que informan sobre el crecimiento (peso, talla, perímetro craneal) y la composición corporal (perímetro braquial, pliegues cutáneos...). Para realizarla con fiabilidad es necesaria la calibración periódica del material.

1.C.3.1 Parámetros antropométricos básicos. Significado y modo de obtención.

La interpretación de estas medidas se realiza mediante comparación con una muestra representativa de la población.

- Peso: es un indicador de la masa y volumen corporal y puede no ser preciso en los casos de deshidratación o edema o cuando existen grandes masas tumorales o de ciertos órganos (hepatomegalia).

- Longitud/talla: refleja el crecimiento longitudinal y se mide en decúbito supino hasta los 2 años (longitud) y de pie posteriormente (talla). Su alteración se produce en las desnutriciones prolongadas y graves.
- Perímetro cefálico: relacionado con el crecimiento cerebral, tiene mayor interés en menores de 2 años, ya que es el periodo en el que más aumenta. Se determina midiendo la circunferencia máxima del cráneo.
- Perímetro braquial: da información acerca de la composición corporal del sujeto y su tejido magro y graso a nivel del brazo. Se mide en el brazo no dominante, a nivel del punto medio de la línea imaginaria que une el olecranon y el acromion. Tiene una buena correlación con el IMC en niños sanos.
- Pliegues cutáneos: miden la grasa subcutánea y precisan un plicómetro para su medición y una técnica cuidadosa realizada por personal entrenado. El tricipital estima la obesidad generalizada y se mide en la cara posterior del brazo no dominante, en el punto medio entre acromion y olecranon. El pliegue subescapular informa sobre la obesidad troncular y se mide inmediatamente por debajo de la vertical del ángulo inferior de la escápula. Existen otros pliegues a otros niveles, mucho menos utilizados⁷².

1.C.3.2. Índices nutricionales derivados:

Al disponer de la medida del peso y la talla, es posible calcular diferentes índices (Tabla 5) que permitan clasificar el estado de nutrición y valorar la respuesta a los tratamientos empleados.

Porcentaje del peso para la talla o del peso estándar (Waterlow del peso para la talla)
^{73, 74}. Basada en la relación de estas medidas independientemente de la edad. Es un índice muy sensible del estado nutricional por lo que resulta útil en la valoración de la

desnutrición aguda de forma precoz. Se calcula dividiendo el peso real entre el peso para la talla en percentil 50 y multiplicando el resultado por cien.

Porcentaje de talla para la edad (Waterlow de talla para la edad ^{73, 74}. Es un índice que se afecta cuando la desnutrición es prolongada y determina la detención del crecimiento. Se obtiene al dividir la talla real entre la talla en percentil 50 para la edad y multiplicar el resultado por cien.

El empleo de estos dos índices permite clasificar la desnutrición proteico-calórica en aguda y crónica²⁹.

Índice de masa corporal o de Quetelet^{75, 76}. Es fácil de calcular y muy útil para definir la obesidad, aunque varía con la edad. En niños se valora mediante curva percentilada o con el cálculo de puntuaciones Z. No discrimina si el sobrepeso se debe a exceso de grasa o de masa magra en los individuos de constitución atlética. Para ello será necesario medir el pliegue subcutáneo. Se trata de un índice ampliamente utilizado en la clasificación de los grados de obesidad y también desde hace menos tiempo de la desnutrición^{22, 32}.

Otros índices: utilizados durante mucho tiempo para clasificar el estado nutricional, son de difícil cálculo e interpretación por lo que tienden a emplearse cada vez menos:

- *Curvas de relación peso/talla con la edad de McLaren y Read*⁷³. Utilizadas en la valoración de niños menores de 60 meses.

Peso real (gr) → Normograma (≤ 60 meses)

Talla real (cm)

- *Índice nutricional o de Shukla*⁷⁷. Ha sido muy empleado en la valoración nutricional de los lactantes, pone en relación el peso, la talla y la edad y se calcula con la fórmula:

$$\frac{\text{Peso actual/ talla actual}}{\text{Peso percentil 50/ talla percentil 50}} \times 100$$

Peso percentil 50/ talla percentil 50

Tabla 5. Índices nutricionales. Cálculo

Relación/índice	Cálculo
% peso estándar (Waterlow)	$\frac{\text{Peso real en Kg} \times 100}{\text{Peso para la talla en P50 (Kg)}}$
% talla para la edad (Waterlow)	$\frac{\text{Talla real (cm)} \times 100}{\text{Talla P50 para la edad (cm)}}$
Índice de masa corporal (IMC)	$\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla (m}^2\text{)}}$

1.C.3.3. Confrontación con patrones de referencia:

Las modalidades de evaluación de una medida antropométrica respecto al patrón o estándar de referencia de la población se basan en (Tabla 6):

- *Percentiles o escala ordinal:* indican qué tanto por ciento de la población de la misma edad y sexo se halla por encima o por debajo de la medición efectuada. Son aplicables a dimensiones que siguen o no una distribución normal. Cuando la distribución es normal, el P50 corresponde a la mediana.
- *Puntuación z (Z score):* expresa las unidades de desviación estándar que una determinada medida se separa de la mediana. Se obtiene un valor absoluto que permite un seguimiento más preciso, y es el único medio para hacer comparaciones entre niños de diferente edad y sexo. Se calcula restando al valor antropométrico real la mediana (percentil 50) y dividiéndolo por la desviación estándar obtenida de las tablas originales o a partir de los percentiles. Cuando la distribución no es normal, la desviación estándar es distinta por encima o por debajo de la mediana.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de desnutrición

Índice	Interpretación	Grado	
% peso estándar ("Wasting")		Leve	89-80%
		Moderada	79-70%
		Grave	<70%
% talla para la edad ("Stunting")		Leve	94-90%
		Moderada	89-85%
		Grave	<85%
OMS ("Wasting")	Puntuaciones Z	Leve	Z-score entre -1 y -2
	Peso para la talla	Moderada	Z-score entre -2 y -3
	IMC para la edad	Grave	Z-score <-3
OMS ("Stunting")	Puntuaciones Z	Leve	Z-score entre -1 y -2
	Talla para la edad	Moderada	Z-score entre -2 y -3
		Grave	Z-score<-3

Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP, 2009 ²⁸

1.C.3.4. Patrones de referencia

Respecto a las gráficas o tablas de referencia, a emplear para valorar el estado nutricional de cada individuo, las recomendaciones han ido variando a lo largo de los años.

Las primeras recomendaciones de la OMS abogaban por el empleo de los valores de referencia locales, atendiendo a diferencias de peso y altura de base étnica^{2, 33}. Existen

numerosas gráficas, tablas y curvas percentiladas de pesos y tallas relacionados entre ellos o con la edad, que difieren enormemente según la población sobre la que se recojan los datos. Se ha visto, sin embargo, que en los países donde hay elevadas tasas de desnutrición, los niños con mayor nivel socioeconómico o aquellos que no tienen comprometida su nutrición, alcanzan valores antropométricos similares a los de los niños de países desarrollados. El hecho de no alcanzar dichos valores es consecuencia de factores ambientales como la desnutrición, las infecciones y otros factores asociados a la situación de pobreza⁷⁸. Por ello, los estudios locales realizados en los distintos países, son útiles para conocer el estado de nutrición de una población, pero no como patrón comparativo, pues los datos estadísticos obtenidos dependen de la situación nutricional de cada población.

Por otra parte, en los países industrializados se ha recomendado diferenciar los límites tanto de la desnutrición aguda y crónica como de la obesidad⁷⁹, mientras que en aquellos en vías de desarrollo, en cambio, se ha aconsejado diferenciar entre los indicadores de desnutrición el bajo peso (bajo peso para la edad), además del *stunting* (talla o longitud baja para la edad) o *wasting* (bajo peso para la talla o longitud)^{78, 80, 81}. El motivo fundamental de mantener como indicador de desnutrición el bajo peso es la dificultad para obtener datos de talla en estos entornos desfavorecidos.

En el año 2000 en el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), se revisaron las gráficas de crecimiento confeccionadas en 1977 por el Centro Nacional de Salud y Estadística (NCHS) y se realizaron unas nuevas basadas en datos de 5 encuestas nacionales, desde el año 1963 hasta el 1994. En estas nuevas se incluían datos de diferentes razas y etnias, así como de niños alimentados con leche materna y artificial y se introdujo el concepto de IMC para la edad⁸².

La OMS publicó en el año 2006 unas nuevas gráficas de crecimiento para los niños desde el nacimiento hasta los 5 años. Se incluyeron datos desde 1977 hasta 2003 y niños de diversos orígenes (América del Norte y Sur, África, Asia y Europa) y con buen estado de salud, y se seleccionó a aquellos de un nivel socioeconómico que garantizara una alimentación y cuidados que permitieran un crecimiento adecuado y cuyas madres siguieran unas recomendaciones alimentarias y de salud determinadas (lactancia

materna exclusiva 4 meses, no hábito tabáquico...). Se realizaron curvas de percentiles y z-scores de niños y niñas de 0 a 60 meses de peso, talla/longitud, peso para la talla/longitud, índice de masa corporal, perímetro craneal, circunferencia del brazo y pliegues tricipital y subescapular³².

Más tarde, para las edades comprendidas entre los 5 y los 19 años, la OMS ha creado unas nuevas referencias tomando como base los datos del NCHS de 1979 (obesidad poco prevalente, talla adecuada que supone unas buenas condiciones de la población) y los suyos propios del estudio de crecimiento de 2006. Incluyen peso (hasta los 10 años), talla e IMC. Para este último parámetro se han fijado a los 19 años un IMC de 25 kg/m² en el p85 (+1 DE) y de 30 kg/m² en el p97 (+2 DE), los puntos de corte de sobrepeso y obesidad del adulto⁸³.

Existen importantes diferencias entre las gráficas del CDC y las de la OMS, fundamentalmente en las de peso para la edad⁸⁴. Las de la OMS están basadas en un número mayor de individuos y recogen medidas de periodos de tiempo mucho más cortos, por lo que permiten observar la pérdida de peso fisiológica de los primeros días de vida. La diferencia en la alimentación de los sujetos incluidos en cada una de ellas refleja también la distinta evolución del crecimiento de los niños alimentados con leche materna respecto a los que lo hicieron con fórmula artificial^{32, 85}. Los niños con lactancia materna crecen más rápidamente los 2 primeros meses de vida y menos entre los 3 y los 12 meses, con respecto a los incluidos en las curvas del CDC. Así pues, las gráficas del CDC no son adecuadas para el seguimiento de los lactantes que toman leche materna⁸⁶. La comparación de las curvas de peso para la talla/longitud da una idea del mayor peso que presentan en general los niños estadounidenses respecto a los incluidos en las de la OMS. Del mismo modo, en las gráficas de IMC para la edad queda reflejada la mayor tasa de obesidad de los niños de Estados Unidos respecto a los recogidos en las de la OMS. Por otra parte, existe el riesgo de sobreestimar las cifras de desnutrición en países en vías de desarrollo si empleamos las gráficas diseñadas en países industrializados, al clasificar así a niños con un relativamente adecuado estado nutricional⁸⁷.

Actualmente se recomienda por gran parte de la comunidad científica internacional, el empleo de las gráficas de crecimiento de la OMS, sobre todo en el caso de niños alimentados con lactancia materna, ya que reflejan de forma más fiel su crecimiento^{32, 84, 85}.

Sin embargo, hay autores, que no consideran adecuado el empleo de estas gráficas en nuestro medio ya que sólo incluyen población de un país europeo (Noruega) en la muestra⁷². En nuestro país, entre otras, se han empleado las tablas del Profesor Hernández⁸⁸. Recientemente se ha publicado el Estudio transversal español 2010⁷⁰ que pone de manifiesto la tendencia hacia la obesidad de los niños españoles así como las diferencias entre sus tallas y las de otros países del Norte de Europa, como Holanda⁸⁹ y Suecia⁹⁰. En estos países la talla adulta es superior a la nuestra, aunque esto no ocurre al comparar con estudios de países mediterráneos⁹¹, EEUU⁹² y Reino Unido⁹³, donde es similar a la española. Es probable también que los ritmos de maduración sexual varíen de unas poblaciones a otras y, desde luego, a lo largo del tiempo. En los últimos años se ha observado un adelanto en la edad de inicio de la pubertad de al menos un año, en los países desarrollados. Esta aceleración secular en la edad de inicio del desarrollo puberal no se ha considerado en las gráficas de la OMS ya que sus datos proceden de estudios realizados hace más de cuarenta años. Todos estos factores pueden dar lugar a un desfase en los valores de las gráficas de peso y talla de los niños en edad puberal, respecto a los reales en nuestro medio⁷².

Todas estas consideraciones se deben tener en cuenta a la hora de elegir las gráficas de crecimiento que emplearemos en cada caso.

1.C.3.5. Criterios de clasificación del estado nutricional:

En 1977 el comité de expertos de la OMS y UNICEF, recomendó el empleo del peso para la talla y la talla para la edad como principales indicadores del estado nutricional en los niños⁹⁴. Esta clasificación, cuantitativa, permitiría valorar la gravedad. Es probable que sea necesario, además, el empleo de una clasificación cualitativa, que diferencie el marasmo del kwashiorkor y de las formas intermedias²⁹.

Previamente se han usado otras clasificaciones (ver apartado 1.A.4. Clasificación y gravedad de la desnutrición) que actualmente no se emplean.

A partir del uso del patrón internacional de crecimiento de la OMS se propone el IMC para clasificar el estado de nutrición tanto por exceso como por defecto. En algunas circunstancias es necesario considerar parámetros que permitan valorar la composición corporal en masa magra y grasa (circunferencia del brazo y pliegues), ya que el IMC aislado no permite diferenciarlo (Ver 1.C.4.2 Composición corporal)

1.C.4. Exploraciones complementarias:

1.C.4.2 Composición corporal:

La exploración del estado nutricional de un individuo se completa con el estudio de la composición corporal.

La curiosidad por conocer de qué estamos hechos es tan antigua como la historia de la Humanidad, pero la verdadera “revolución” en este campo ha sido la introducción del concepto de los compartimentos corporales, así como la aparición de técnicas e instrumentos sofisticados y precisos que permiten medirlos. Existen numerosos métodos aunque todos ellos tienen limitaciones.

La composición corporal se puede analizar describiendo diversos niveles estructurales crecientes, desde el atómico, pasando por el molecular, el celular y los tejidos, hasta llegar finalmente al organismo en su conjunto. Dichos niveles poseen características y propiedades específicas de cada uno, no se solapan⁹⁵ (Figura 1) y varían enormemente con la edad del individuo, por lo que resulta difícil aplicar los estudios realizados en adultos a la población infantil⁹⁶. Inicialmente se consideraron dos compartimentos (graso y no graso) y posteriormente tres o más (modelo multicompartimental)^{36, 97, 98}. Al considerar el análisis clásico de los cadáveres se obtienen cinco componentes principales (Tabla 7) como son la grasa, el agua corporal total, los minerales óseos, los minerales no óseos y las proteínas³⁶.

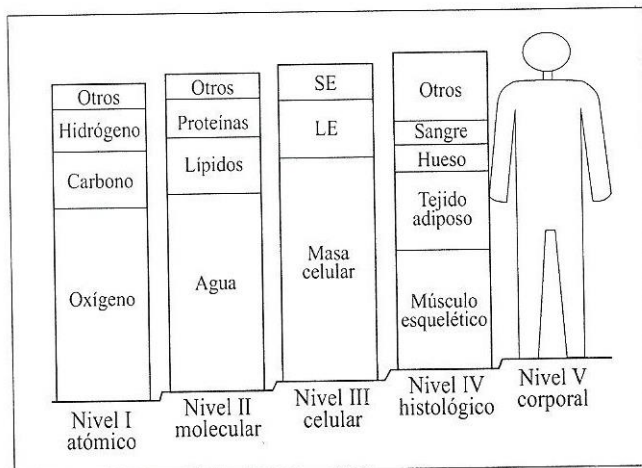


Figura 1. Composición corporal. Modelo de los 5 niveles. De Wang ZM, Pierson RN y Heimsfield SB. 1992⁹⁷.

Tabla 7. Técnicas de valoración de composición corporal.

2 COMPARTIMENTOS	3 COMPARTIMENTOS	3 COMPARTIMENTOS	4 COMPARTIMENTOS
Masa grasa y libre de grasa	Masa grasa, libre de grasa y agua corporal	Masa grasa, libre de grasa y masa ósea	Agua, proteína, grasa y mineral óseo
Antropometría Metabolitos musculares Densitometría Potasio corporal total Interactancia por infrarrojos Ultrasonidos	Agua corporal total (dilución isotópica) Conductividad eléctrica Impedancia bioeléctrica	Absorciometría fotónica Tomografía computerizada Resonancia nuclear magnética	Análisis de activación de neutrones

Ninguno de los métodos disponibles en este momento es de referencia y cada uno de ellos tiene sus limitaciones. Con frecuencia los únicos de los que se dispone son los antropométricos y la bioimpedanciometría (con menos frecuencia la absorciometría de

doble haz de rayos X) y con ellos se han comparado otros métodos en diferentes estudios⁹⁹, sin encontrar resultados reproducibles al emplear diferentes procedimientos, pero sí buena relación con los datos obtenidos por antropometría^{37, 100}.

La impedanciometría es una técnica rápida, no invasiva y segura que se realiza con un equipo portátil. Se determina en ayunas de 2 horas, en posición supina con los brazos separados del cuerpo y en una superficie no conductora. Se basa en la medición de la resistencia al paso de una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia y bajo voltaje durante un minuto, a través del brazo, tronco y pierna. Su fundamento son las diferencias existentes entre el tejido graso y el que no lo es, ya que el agua y los electrolitos transmiten bien la corriente eléctrica y se hallan fundamentalmente en los tejidos no grasos. La deshidratación, los edemas o la ascitis, pueden invalidar sus resultados. Permite estudiar la composición corporal determinando el volumen total de agua, que varía enormemente durante el crecimiento, y con esa determinación se puede calcular el porcentaje de grasa corporal¹⁰¹.

La absorciometría de doble haz de rayos X requiere un equipo costoso y no portátil, se realiza con un densitómetro y estima el porcentaje graso del peso corporal total. Somete al paciente a una radiación mínima (el equivalente a 1/10 de radiografía de tórax) y se basa en la diferente atenuación que sufren dos haces de Rayos X de diferente energía al atravesar los diferentes tejidos³⁸. Existen diferentes aparatos con sus correspondientes versiones informáticas, por lo que los resultados de unos y otros pueden variar. Los cambios en el estado de hidratación, producen también alteraciones en la estimación del contenido graso por este método¹⁰².

El estudio de la composición corporal es de especial importancia en los niños pequeños con obesidad, en un intento de medir de la forma más exacta posible, el porcentaje de grasa. Del mismo modo, es fundamental conocer la cantidad de masa libre de grasa para calcular los requerimientos de energía y fluidos en la alimentación artificial de los niños hospitalizados³⁷.

1.C.4.1 Evaluación del estado proteico y parámetros bioquímicos:

Las proteínas corporales están compuestas por 22 aminoácidos diferentes presentes en las adecuadas proporciones. Clásicamente hay descritos nueve aminoácidos esenciales, que deben ser aportados por la dieta ya que no los podemos sintetizar. Otros muchos pueden convertirse en esenciales en determinadas situaciones, como el estrés físico o la enfermedad, en las que se pueden alterar los requerimientos de aminoácidos de cada individuo^{103, 104}.

Los datos bioquímicos parecen ser los más objetivos y se han empleado numerosas determinaciones en un intento de lograr un método fiable, cuantitativo, que refleje de forma objetiva y real el estado nutricional proteico¹⁰⁵.

Clásicamente se ha estudiado el estado proteico mediante el estudio del balance nitrogenado, calculando la diferencia entre los productos nitrogenados eliminados por heces y orina y la ingesta proteica. Requiere la recogida durante tres días de toda la orina y heces eliminados y una serie de mediciones bioquímicas que no se encuentran disponibles en todos los laboratorios. Se puede realizar también un balance nitrogenado parcial con la determinación del nitrógeno ureico en orina, pero éste no supone una proporción fija del total¹⁰⁶.

El marcador ideal debería responder a los cambios en la ingesta de nutrientes, no verse modificado por las diversas patologías, ser medible por métodos disponibles en numerosos centros y tener un precio asequible, así como una vida media corta. Debería existir en escasa cantidad en el organismo, tener un catabolismo predecible y una rápida capacidad de ser sintetizado en respuesta únicamente a la ingesta proteica¹⁰⁷. Hay diversas proteínas sanguíneas que se han estudiado como posibles marcadores del estado nutricional proteico. Entre ellas se encuentran la albúmina, la transferrina, la prealbúmina y la proteína transportadora de retinol¹⁰⁵.

La albúmina es una proteína muy abundante en el organismo y aproximadamente el 60% de la misma se encuentra en el espacio extravascular. La concentración plasmática viene determinada por diversos factores: su síntesis, catabolismo, la distribución entre los compartimentos intra y extravascular, su pérdida exógena, el estado de hidratación y la función renal. La síntesis de la misma se ve afectada tanto

por factores nutricionales como inflamatorios. Se ha empleado para diferenciar marasmo de kwashiorkor y pueden alterarla numerosas patologías, como las que dan lugar a pérdidas renales, digestivas o las quemaduras, así como las que afectan a su síntesis hepática¹⁰⁸. Su vida media es larga, en torno a 18 días, y su concentración en plasma se modifica por la movilización del pool extravascular y en respuesta a la inflamación. No es, por tanto, un indicador sensible ni específico de desnutrición aguda, aunque concentraciones bajas de la misma se asocian a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes. Probablemente las alteraciones que provocan hipoalbuminemia sean las que dan lugar a mayor morbimortalidad, más que el propio descenso de las cifras de albúmina por sí mismas ^{105, 109}.

La transferrina posee una vida media de 8-9 días y se localiza casi exclusivamente a nivel intravascular. Es la proteína transportadora del hierro y sus niveles aumentan asociados al déficit de éste y a la infección. Los valores disminuidos se correlacionan mejor que la albúmina con la desnutrición proteica aguda^{105, 110}.

En el caso de la prealbúmina, la vida media es aún menor, de 2 días, por lo que es un buen marcador de la disminución aguda de proteínas y de la respuesta al tratamiento nutricional. Se determina por medio de técnicas disponibles en casi todos los centros hospitalarios. Es producida por los plexos coroideos, las células de los islotes pancreáticos en el embrión, las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal y, fundamentalmente, por el hígado, aunque su síntesis a este nivel no se afecta hasta las fases terminales de las hepatopatías, cosa que no ocurre con la síntesis de otras proteínas. El estado de hidratación no afecta a sus niveles y se comporta como un reactante de fase aguda negativo, cuyas cifras disminuyen de forma transitoria en respuesta a la misma y en el periodo postoperatorio inmediato. Sus niveles séricos también descienden en pacientes con enfermedades asociadas a déficit proteico, tales como cirrosis, enteropatías pierde-proteínas, déficit de zinc y patología maligna^{105, 107}. La determinación de la cifra de prealbúmina permite una detección precoz de los casos de desnutrición, así como la intervención terapéutica en los mismos. Los niveles de la misma aumentan tras 48 horas de suplementación en los casos de desnutrición severa y se normalizan a los 8 días con un adecuado tratamiento. Por último, sus niveles

pueden aumentar en la intoxicación alcohólica aguda, durante el tratamiento con prednisona o con progestágenos y en la insuficiencia renal, y pueden disminuir en los casos de déficit de zinc^{110, 111}.

La proteína transportadora del retinol tiene una vida media de 12 horas y se correlaciona bien con los cambios de prealbúmina asociados a la privación proteico-energética y a la terapia nutricional. Sus niveles disminuyen si hay déficit de vitamina A y de zinc, en enfermedades hepáticas y en periodos postquirúrgicos o estados catabólicos de forma aguda. Su determinación es más costosa que la de prealbúmina, aunque, al igual que ésta, se puede emplear para detectar la desnutrición subclínica y monitorizar la respuesta al tratamiento nutricional^{105, 112}.

Hay otras proteínas estudiadas como marcadores del estado nutricional, pero mucho menos empleadas. La fibronectina es una glicoproteína cuyos niveles son muy sensibles a los cambios en el estado nutricional, aunque también se ven influidos por estados de catabolismo agudo, fundamentalmente en las fases iniciales^{113, 114}. También se ha estudiado la correlación del estado nutricional con los niveles de la proteína transportadora de vitamina D, varios tipos de apolipoproteínas, así como diferentes factores de crecimiento^{115, 116}.

1.C.4.3 Valoración del gasto energético (calorimetría):

Existen diversos métodos de estimación del gasto y de los requerimientos energéticos, como la calorimetría, que contribuyen al desarrollo de adecuadas terapias nutricionales para diferentes situaciones. El conocimiento de estos parámetros es fundamental para planificar el soporte nutricional de los pacientes afectados de múltiples patologías¹¹⁷.

La composición corporal se modifica con la dieta, el ejercicio o la enfermedad, y así también el gasto energético. Para conocer el gasto energético en cada momento y situación, disponemos de los métodos calorimétricos. La calorimetría directa es poco empleada por sus altos costes. Además, requiere la colaboración del paciente, difícil en los niños. Se basa en la medición del calor generado por el individuo dentro de una

cámara o habitación. La calorimetría indirecta es el método más utilizado en pediatría. Nos permite medir la oxidación de las grasas, los carbohidratos y las proteínas, mediante la monitorización del consumo de oxígeno (VO_2), la producción de dióxido de carbono (VCO_2) y la excreción de nitrógeno^{118, 119} y con estos parámetros calcular la energía consumida. Existen aparatos portátiles de fácil utilización y manejo y de relativo bajo coste, cuyos resultados han sido validados en los últimos años¹²⁰. Permite realizar un soporte nutricional ajustado al conocer el gasto energético y la utilización de los nutrientes de cada sujeto y en cada situación¹²¹.

2. CÁNCER EN LA INFANCIA:

2.A. Incidencia y prevalencia del cáncer en la infancia. Supervivencia.

El cáncer es una patología poco frecuente en niños y en esta edad representa sólo el 2% del total de las enfermedades. Es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, después de los traumatismos y existen aproximadamente 130 nuevos casos de cáncer al año por cada millón de niños menores de 15 años¹²². Es más frecuente en los primeros 3 años de vida, con otro pico de incidencia en la adolescencia¹²².

Según datos publicados recientemente, más del 50% de los tumores en los niños son los de origen hematológico y el tipo de cáncer más frecuente en la infancia son las leucemias y los linfomas. Entre los tumores sólidos se encuentran en primer lugar los del sistema nervioso central, seguidos de neuroblastomas, sarcomas, tumor de Wilms, de células germinales, osteosarcomas y retinoblastomas, suponiendo todos ellos un porcentaje entre el 3 y el 8% del total de casos de cáncer en la infancia^{122, 123}.

La supervivencia de estos pacientes es muy variable según el tipo de tumor y la región del mundo en la que se trate, pero se estima que puede llegar al 80% a los 5 años del diagnóstico¹²⁴.

2.B. Desnutrición en pacientes oncológicos:

2.B.1 Prevalencia:

La tasa de curación del cáncer en la infancia es superior al 80%, por lo que actualmente la atención se centra en disminuir los efectos secundarios de los tratamientos. El 85% de los niños viven en países en vías de desarrollo, con difícil acceso a los cuidados de salud básicos, en los que el diagnóstico se realiza en fases avanzadas de la enfermedad con el consiguiente aumento de las complicaciones, de las tasas de infección y de la desnutrición¹²⁵.

Una de las principales dificultades para interpretar los estudios publicados sobre desnutrición en pacientes oncológicos es la falta de consenso sobre el método y forma de determinar el estado nutricional¹²⁶. Las valoraciones basadas en el peso, la talla, el peso para la talla y el IMC, pueden no ser adecuadas en casos de niños con grandes masas tumorales que suponen una importante proporción del peso^{14, 127}. La medida de la circunferencia del brazo es muy útil en dichas circunstancias y se ha observado una fuerte correlación con el IMC en niños sanos^{128, 129}. Otro problema añadido es la utilización de diferentes gráficas de peso y talla basadas en poblaciones diversas. El empleo de los estándares de la OMS puede unificar de forma progresiva la valoración de estas mediciones y, por tanto, la evaluación del estado nutricional de los pacientes¹³⁰. Los parámetros bioquímicos relacionados con el estado nutricional, como la prealbúmina o la transferrina séricas, aportan información indirecta acerca de las proteínas viscerales, aunque tienen también limitaciones ya que se pueden alterar como reactantes de fase aguda^{127, 131}.

La prevalencia de la desnutrición en los pacientes oncológicos^{125, 132, 133} es un aspecto ampliamente abordado en la literatura. Se estima que la incidencia de desnutrición

oscila entre el 15 y el 40% en el momento del diagnóstico del cáncer, y aumenta hasta el 80-90% en los casos de enfermedad avanzada¹³⁴. La desnutrición aparece tanto en fases terminales como en las iniciales, pudiendo ser incluso la primera manifestación de un proceso tumoral.

2.B.2 Causas de desnutrición

Hay una serie de mecanismos básicos por los que se produce esta alteración en los pacientes con cáncer^{125, 132}, como son el escaso aporte de energía y nutrientes, las alteraciones de la digestión, absorción o metabolismo de éstos y el aumento de las necesidades.

2.B.2.1. Causas de desnutrición asociadas al tumor:

Las principales son las debidas a ¹³³:

- Alteraciones mecánicas o funcionales del aparato digestivo cuando el tumor se desarrolla en éste o en sus proximidades.
- Alteraciones metabólicas asociadas al cáncer¹²⁵: el grado extremo de desnutrición en el paciente con cáncer fue descrito por Costa con el término de caquexia cancerosa¹³⁵. Es el más común de los síndromes paraneoplásicos y se caracteriza por saciedad precoz, pérdida de peso y astenia. Se trata de un complejo proceso fisiopatológico que varía según el tipo de tumor y en el que se asocian factores humorales y tumorales. Se produce una secreción de mediadores inflamatorios o citoquinas por parte del huésped como respuesta al tumor (factor de necrosis tumoral, interleukina 6, interferón gamma) que afectan a los neuropéptidos anorexígenos, provocan alteraciones metabólicas o actúan a través de mecanismos no bien conocidos^{136, 137}. Existe también secreción de otras sustancias con efecto anorexígeno, como la serotonina o la bombesina y otros factores secretados por el propio tumor que también contribuyen en este complejo proceso que conduce a la caquexia¹³⁸⁻¹⁴⁰.

En la caquexia cancerosa las alteraciones asociadas no se corresponden a las encontradas en el ayuno sino que muestran un patrón intermedio entre éste, el

trauma y la sepsis, dando lugar a un deterioro progresivo del estado nutricional del paciente¹⁴¹. Hay alteraciones a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono¹⁴², lípidos¹⁴³ y proteínas¹⁴⁴, como los descritos en las Tablas 8, 9 y 10. En general, se producen un aumento de la gluconeogénesis, de la lipólisis y de la destrucción proteica muscular, que contribuyen al aumento del gasto energético de estos pacientes¹³⁶.

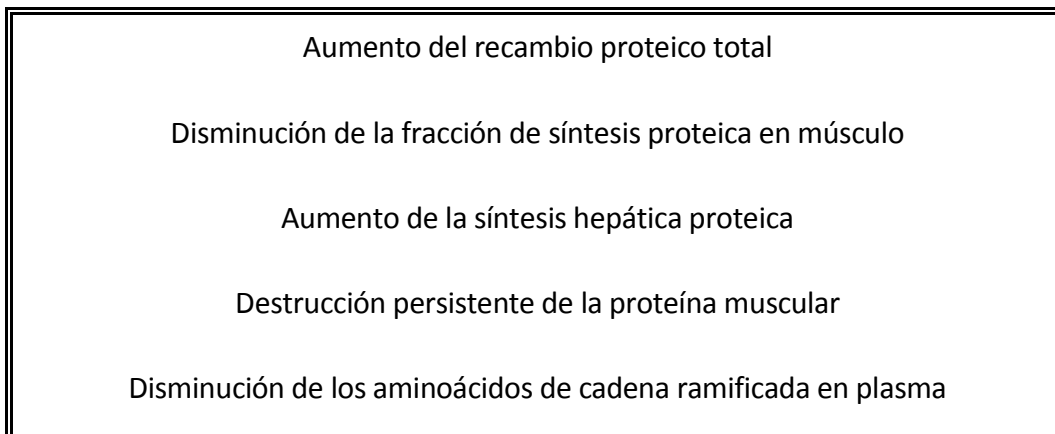
Tabla 8. Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos

Intolerancia a la glucosa
Resistencia a la insulina
Alteración en la secreción de insulina
Retraso en el aclaramiento de glucosa
Aumento de la producción de glucosa
Aumento del recambio de glucosa

Tabla 9. Alteraciones en el metabolismo de los lípidos

Gran depleción de grasa corporal
Aumento de la lipólisis, los ácidos grasos libres y el recambio de glicerol
Disminución de la lipogénesis
Hiperlipidemia
Oxidación de ácidos grasos libres no suprimida por glucosa
Disminución de la actividad de la lipoproteín-lipasa sérica pese a insulina normal

Tabla 10. Alteraciones en el metabolismo de las proteínas



Las células cancerosas tienen un metabolismo alterado¹⁴⁵ y utilizan preferentemente la oxidación de la glucosa por vía anaerobia produciendo ácido láctico para obtener energía a muy alto coste^{136, 146}. Carecen de las enzimas claves para la degradación de los ácidos grasos y cuerpos cetónicos¹⁴⁷ y precisan gran cantidad de aminoácidos para la síntesis proteica, que obtienen del huésped a quien parasitan¹³⁹.

· Otras causas de desnutrición que están relacionadas con el paciente^{125, 132} son el sedentarismo que contribuye a que la masa muscular esté disminuida, la anorexia cuyo origen es multifactorial y empeora asociada al dolor, la depresión y el tratamiento antitumoral.

2.B.2.2. Causas de desnutrición asociadas con los tratamientos oncológicos:

· Cirugía¹⁴⁸: curativa o paliativa, que aumenta el estrés metabólico y las necesidades de energía y nutrientes. Da lugar a dolor, astenia, anorexia e íleo paralítico post-anestésico, comprometiendo la adecuada ingesta alimentaria. En los tumores de aparato digestivo, la resección realizada puede dar lugar a diferentes alteraciones según el área afectada.

· Radioterapia^{148, 149}: su efecto sobre el estado nutricional del paciente dependerá de la dosis, de la localización del tumor y del estado basal del paciente. Puede alterar el

gusto, el olfato y ocasionar xerostomía por la radiación de las glándulas salivales que disminuyen su secreción y aumentan la viscosidad. Este efecto puede durar varios meses tras finalizar el tratamiento. Cuando se aplica sobre tumores de cabeza y cuello es frecuente que se asocie a disfagia, odinofagia y mucositis muy dolorosa. Si la localización es abdominal o pélvica pueden producirse colitis, enteritis, diarrea aguda o crónica, malabsorción, úlceras e incluso cuadros suboclusivos.

· Quimioterapia^{148, 149}: este tipo de tratamiento contribuye a la desnutrición de los pacientes oncológicos de forma directa e indirecta. Sus efectos dependen del fármaco empleado (Tabla 11), la dosis, la susceptibilidad individual y otros tratamientos concomitantes. Los fármacos más tóxicos son los citostáticos, que actúan sobre las células de proliferación rápida (como las de la médula ósea, el tracto digestivo y el folículo piloso). Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, aunque se asocian también a anorexia, dolor abdominal, diarrea, malabsorción y alteraciones del gusto, que repercuten de forma notable en el estado nutricional de los pacientes. El desarrollo de aversión a determinados alimentos se produce por la asociación de síntomas gastrointestinales desagradables, como intensas náuseas y vómitos, tras la ingesta de los mismos.

Tabla 11. Efectos secundarios de la quimioterapia

NÁUSEAS Y VÓMITOS	MUCOSITIS	DIARREA
Actinomicina D	Actinomicina D	Actinomicina D
Adriamicina (cardíaca)	Adriamicina	5-fluoracilo
Bleomicina (pulmonar)	Bleomicina	Metotrexate
Cisplatino	5-fluoracilo	
Ciclofosfamida (cistitis, cardíaca)	Metotrexate	

Metotrexate altas dosis	Vinblastina	
		ÍLEO Vincristina (neuropatía) Vinblastina (neuropatía)
DOLOR ABDOMINAL Actinomicina D Ciclofosfamida Metotrexate Vincristina	HEPATOTOXICIDAD Busulfan B + ciclofosfamida L-asparaginasa (pancreatitis, hiperglucemia) Metotrexate	NEFROTOXICIDAD L-asparaginasa Cisplatino Metotrexate

FUENTE: Kokal¹⁴⁸

En resumen, hay múltiples factores que influyen de forma negativa en el estado nutricional de los pacientes con cáncer.

2.B.3 Consecuencias de la desnutrición en el cáncer:

2.B.3.1 Efectos generales de la desnutrición:

Como se ha descrito en el apartado 1.A.5, al existir un déficit nutricional, el organismo establece una serie de mecanismos de adaptación funcional de sus distintos órganos y sistemas^{132, 150}.

2.B.3.2. Consecuencias en los niños con cáncer:

La afectación de la inmunidad, da lugar a un aumento del riesgo de complicaciones infecciosas, tan frecuentes en los niños con cáncer, así como los mecanismos de cicatrización.

La desnutrición condiciona una menor respuesta a los tratamientos de quimio y radioterapia^{151, 152}. En los pacientes desnutridos la cinética de las células tumorales está lentificada, haciendo que éstas sean menos sensibles a los quimioterápicos. Además, se producen cambios en la biodisponibilidad de los fármacos afectando a la absorción, el transporte proteico, el metabolismo hepático y la excreción renal de los mismos. En el caso de los quimioterápicos, mínimas variaciones de sus niveles pueden dar lugar a aumento de la toxicidad o a disminución de su efecto terapéutico. Los pacientes bien nutridos tienen menor riesgo de infección y toleran mejor los tratamientos antineoplásicos¹²⁵.

Existe una disminución de los niveles de proteínas³⁵, incluidas las de transporte de antineoplásicos y una alteración del metabolismo hepático¹⁵³ con disminución de la eficacia de las diferentes vías metabólicas¹⁵⁴ entre las que destaca la actividad del sistema del citocromo P450, lo que da lugar a un aumento de los niveles del fármaco en sangre y de su toxicidad.

La función renal también se ve alterada en los pacientes con desnutrición, en los que disminuye el filtrado glomerular¹⁵⁵. Esta alteración ocasiona un aumento de los niveles de antineoplásicos cuya principal vía de eliminación es el riñón.

Estos hechos condicionan una reducción de la tolerancia al tratamiento, precisando ajustar o retrasar las dosis¹⁵⁶, lo que ocasiona una menor cumplimentación de los protocolos terapéuticos y, a largo plazo, quizá un efecto sobre el control de la enfermedad y la supervivencia.

2.C. Obesidad en pacientes con cáncer:

Como resultado de las mejoras en los tratamientos, más de cuatro quintas partes de los individuos que padecen cáncer en la infancia, sobreviven al mismo. De ellos, el 75% presentarán algún tipo de complicación crónica a los 30 años del diagnóstico. Las consecuencias de los tratamientos empleados se pueden hacer evidentes muchos años después de haberlos recibido y difieren según el tipo de tumor y la naturaleza de las drogas utilizadas.

La obesidad es un problema crónico de salud a nivel mundial, que afecta también a los supervivientes de patologías tumorales, en los que la prevalencia de esta patología es aún mayor que en la población general. Se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes que precisan radioterapia craneal, como es el caso de los tumores cerebrales y las leucemias linfoblásticas agudas^{157, 158, 159}.

2.C.1 Prevalencia de obesidad en pacientes oncológicos:

En un estudio realizado en más de 1.700 adultos supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil, se encontró un aumento claro del riesgo de obesidad respecto a la población general, fundamentalmente en mujeres y en aquellos a los que se sometió a radioterapia craneal¹⁶⁰. Otro estudio que incluyó 1.638 niños con leucemia linfoblástica aguda, mostró una tasa de obesidad del 23% al final del tratamiento respecto al 14% al inicio del mismo, aunque no se encontró relación con la radiación craneal¹⁶¹. En una revisión publicada en 2005¹⁶² basada en 12 estudios de pacientes que sobrevivieron a una leucemia linfoblástica aguda en la infancia, se encontró una prevalencia de obesidad entre el 11 y el 56%, siendo mayor del 24% en 10 de ellos.

El riesgo aumentado de obesidad en los pacientes con cáncer comienza al principio del tratamiento, pero continúa hasta años después de finalizarlo¹⁶³.

2.C.2 Causas de obesidad asociada al cáncer:

Hay muchas hipótesis que tratan de explicar el aumento del riesgo de obesidad en estos pacientes ya que existen diversos mecanismos que pueden contribuir a su desarrollo. El primero de ellos es la lesión del eje hipotálamo-hipofisario secundario a la radiación que, administrada en la infancia, puede desencadenar una insensibilidad a la leptina y/o un déficit de hormona de crecimiento. La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo que regula el apetito y el gasto energético. En condiciones normales, un aumento de los niveles de leptina da lugar a disminución del apetito y un aumento del gasto energético, pero en personas obesas, los niveles de dicha hormona aumentan de forma exponencial y se produce una resistencia a la misma¹⁶⁴. En los pacientes con leucemia linfoblástica aguda también parece existir una alteración de la relación normal entre leptina y el IMC¹⁶⁵. En aquellos que, además, fueron sometidos a radiación craneal se han encontrado niveles más elevados de leptina por unidad de masa grasa que en los controles¹⁶⁶. Cuando estos niños llegan a adultos, se objetiva también un déficit de hormona de crecimiento que se asocia a mayor tasa de obesidad, y puede ser consecuencia de la lesión del eje hipotálamo-hipofisario tras la administración de radioterapia a ese nivel^{167, 168}.

En pacientes que no han recibido radioterapia a nivel craneal, pero sí metotrexate intratecal a altas dosis, también se ha observado una mayor prevalencia de obesidad, llegando a encontrarse tasas de hasta el 33%^{169, 170}.

El tratamiento con esteroides contribuye a un aumento del riesgo de obesidad por una alteración del balance energético¹⁷¹ mediado por diferentes mecanismos: efecto sobre el apetito o la regulación de la ingesta, alteración de la oxidación de los sustratos y variaciones en el gasto energético. Hay autores que defienden que los glucocorticoides causan aumento de la adiposidad al suprimir la secreción de hormona de crecimiento¹⁷² o dar lugar a resistencia a la leptina^{165, 170, 173}. En un estudio de 2009 se observó que los niños con leucemia aguda linfoblástica presentaban menor actividad física y mayor ingesta de energía mientras recibían dexametasona que en los periodos en los que no lo hacían¹⁷⁰. Diversos estudios ponen de manifiesto la disminución del

gasto energético total en aquellos pacientes en tratamiento esteroideo, fundamentalmente en relación con la disminución de la actividad^{174, 175}.

Por otra parte es necesario considerar el momento en que ocurre el rebote de adiposidad o aumento de depósito graso que habitualmente acontece a partir de los 5-7 años. Un adelanto en este proceso fisiológico, en relación con los tratamientos empleados en los niños con cáncer, puede condicionar el desarrollo de obesidad en la edad adulta^{176, 177}. En un estudio del 2001 en 68 niños tratados antes de los 30 meses por leucemia linfoblástica aguda, se observó que presentaban un rebote de adiposidad más precoz que los niños sanos¹⁷⁸.

La edad inferior a 13 años al diagnóstico de estos pacientes se asocia también a un mayor riesgo de obesidad¹⁷⁹.

Existen otros muchos factores que contribuyen al desarrollo de obesidad en los pacientes oncológicos. La inactividad física, las alteraciones neuromusculares inducidas por los tratamientos, como la neuropatía relacionada con vincristina o la miopatía asociada a esteroides¹⁸⁰ y las preocupaciones de los padres y su comportamiento respecto a la nutrición de los niños durante la quimioterapia¹⁸¹, pueden conducir a un desbalance energético que dé lugar a obesidad^{170, 173, 182}.

2.C.3. Consecuencias de la obesidad asociada al cáncer:

El pronóstico en los niños con obesidad asociada a cáncer es peor que en aquellos que no lo son. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de recaída tras la remisión que aquellos con peso normal, principalmente los mayores de 10 años al diagnóstico¹⁸³. Además, presentan mayor número de complicaciones y una mortalidad superior, relacionada con el tratamiento, que puede estar en relación con una relación inversa entre el peso y los niveles plasmáticos de los fármacos, que conducen a una mayor toxicidad de los mismos¹⁷⁰.

En los pacientes oncológicos, además del papel de la obesidad, hay otros factores que contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico como son la existencia de varias deficiencias hormonales, cambios en la sensibilidad a la insulina, en el metabolismo

lipídico, la presencia de mediadores inflamatorios y adipoquinas, la disminución de la actividad física y el tratamiento con diversos fármacos, la quimioterapia y la radioterapia¹⁷⁰.

En un estudio de 1996 se encontró una prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes oncológicos del 16% global y del 56% en los que habían tenido una leucemia linfoblástica aguda, en comparación con el 0% en los pacientes sanos incluidos como controles¹⁸⁴.

En los niños que han sufrido patología tumoral, especialmente los sometidos a radiación craneal, se han encontrado tasas de hipertensión arterial del 20%, así como de resistencia a la insulina, obesidad y dislipemia de alrededor del 30%¹⁸⁵.

Por todos estos factores y en la medida de lo posible, se debe prevenir y vigilar el desarrollo de obesidad en estos pacientes.

2. D. Patologías asociadas a la supervivencia en los niños con cáncer:

La supervivencia en los pacientes adultos con cáncer se ve notablemente influida por el estado nutricional¹⁸⁶, hasta el punto de que la muerte de 1 de cada 3 pacientes, está relacionada con la desnutrición. En la edad pediátrica la desnutrición es uno de los principales problemas pero no se ha observado un efecto tan claro sobre la supervivencia¹⁸⁷⁻¹⁹⁰, cuando nos referimos al estado nutricional basal, previo al tratamiento antitumoral¹⁹¹. La gran mayoría de los niños con cáncer viven en países en vías de desarrollo, en los que la tasa de desnutrición infantil puede llegar al 50%¹⁹¹. La desnutrición con frecuencia se relaciona con otros factores como el bajo nivel socioeconómico aunque no es exclusiva de los países con menos recursos¹²⁷. Los pacientes de países con un menor nivel socioeconómico tienen más difícil el acceso a las dosis óptimas y completas de los quimioterápicos, y en ellos es más complicado conseguir una adecuada adherencia al tratamiento en las fases de mantenimiento, aumentando así el riesgo de recaída^{191, 192}. Existe aún controversia en cuanto a la relación entre desnutrición basal y morbi/mortalidad y no es posible hasta el

momento, extraer una conclusión definitiva^{125, 187, 188, 193}. Lo que sí parece claro es que es fundamental monitorizar y tratar de mantener un adecuado estado nutricional en pacientes cuyo tratamiento antitumoral puede dar lugar a desnutrición^{125, 132, 148, 149, 152, 194}.

La calidad de vida se ve directamente afectada por la desnutrición en estos pacientes¹³². La pérdida de fuerza muscular da lugar a debilidad y astenia, que pueden originar o intensificar la sintomatología depresiva y la dependencia del individuo de terceras personas. Otros factores que influyen son una pérdida de peso mayor o igual al 5% respecto al previo al diagnóstico de la enfermedad y la falta de apetito¹⁵⁰.

Existen otros muchos factores que influyen en la supervivencia de los niños con cáncer. Muchas patologías son más prevalentes en los pacientes que han padecido un cáncer que en la población general, quizá debido a las numerosas pruebas complementarias de despistaje a las que se les somete, que no se realizan en la población sana¹⁵⁸.

- Alteraciones tiroideas^{195, 196}, fundamentalmente hipotiroidismo secundario a radioterapia, hipertiroidismo, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides¹⁹⁷.
- Alteraciones del crecimiento de origen multifactorial¹⁵⁸. Se puede producir un déficit de hormona de crecimiento por daño a nivel hipotálamo-hipofisario secundario a la radioterapia^{198, 199}.
- Obesidad fundamentalmente en los pacientes que han tenido leucemia o bajo peso asociado a algunos tipos de tumores^{162, 200, 201}.
- Necrosis ósea relacionada con el trasplante de células hematopoyéticas, exposición a radiación y tratamiento esteroideo^{202, 203}.
- Alteraciones cardiopulmonares, neurológicas y de otro origen que varían en función del tipo de tumor, del tratamiento y de la patología asociada¹⁵⁸.

3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS:

3.A. Concepto:

Es aquel procedimiento mediante el cual los progenitores hematopoyéticos procedentes de diferentes fuentes o donantes, son administrados a un receptor con el fin de repoblar y reemplazar el sistema hematopoyético en parte o en su totalidad, así como ejercer un efecto inmune antitumor²⁰⁴.

3.B. Tipos de trasplante según el donante:

Autólogo, en el que los progenitores hematopoyéticos se extraen del propio sujeto antes de recibir altas dosis de quimioterapia, y posteriormente, se le infunden nuevamente. El *allogénico* es el que procede de otra persona. Cuando el donante es un familiar HLA idéntico se denomina trasplante allogénico (de hermano) *HLA idéntico*. En el caso de que el donante sea un familiar que comparte un solo haplotipo del sistema HLA se denomina trasplante *haplo idéntico*, y el donante puede ser un familiar cualquiera (padre, madre, hermanos, primos...) que comparte solo la mitad de los genes implicados en el sistema HLA. Si el donante es un donante no emparentado se denomina trasplante de donante *no emparentado*²⁰⁴⁻²⁰⁶.

3.C. Tipos de trasplante según la fuente de obtención de los progenitores :

Médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical.

En el caso de los trasplantes autólogos, se prefiere la sangre periférica ya que la reconstitución de las poblaciones inmunológicas es más rápida y además es menos cruento para el paciente²⁰⁴⁻²⁰⁶.

En los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos, se emplean los tres tipos de fuentes, cada uno de ellos con sus diferentes ventajas e inconvenientes. La *sangre periférica* asocia un injerto más rápido, pero presenta mayor riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica al compararlos con los procedentes de médula ósea. En general, la sangre periférica ha desplazado a la mayoría de las fuentes de progenitores, aunque varía en función del centro donde se realice, fundamentalmente en las hemopatías y tumores sólidos. El efecto “injerto-contra tumor” que tiene lugar en los pacientes con EICH crónico, no tiene interés en patologías no tumorales, en los que se prefiere un trasplante de médula ósea o de sangre de cordón umbilical. Se deben considerar también las preferencias del donante, ya que los efectos secundarios de dicha donación varían según se trate de sangre periférica o de *médula ósea*, requiriendo éste último un procedimiento más complejo (“harvest”) que incluye anestesia general, aunque es la fuente de elección en aplasias y en algunas metabolopatías. Los progenitores hematopoyéticos *de sangre de cordón umbilical* se prefieren en inmunodeficiencias y se emplean en el caso de trasplantes alogénicos HLA idénticos y presentan la ventaja adicional de que se pueden obtener muy rápidamente en el caso de que sea necesario un trasplante urgente. El principal factor pronóstico en este tipo de trasplante es la cantidad de células que se obtengan, requiriéndose un mínimo de $2,5-3 \times 10^7$ células nucleadas/Kgn^{207, 208}.

Hay estudios en los que se compara la respuesta al tratamiento con los diferentes tipos de trasplante. La elección dependerá del tipo de tumor, de la urgencia de realizarlo, de los donantes disponibles y de la experiencia del centro trasplantador, debiendo considerarse todas las opciones. El pronóstico de un trasplante en hemopatías malignas depende fundamentalmente del estadio de la enfermedad de base. Los pacientes en remisión (primera y segunda), sobre todo en primera remisión, tienen supervivencias muy favorables, independientemente de la fuente de progenitores hematopoyéticos. En hemopatías en situación de refractariedad o enfermedad avanzada (tercera remisión o más, o primera recaída postrasplante) el pronóstico es malo. En general, se observan diferencias en cuanto a las complicaciones asociadas a cada tipo de trasplante, aunque no está del todo claro si existen respecto a la supervivencia²⁰⁹. Hay un mayor índice de EICH y mayor tasa de recaída en los de

médula ósea no emparentados sin depleción de células T y más muertes precoces en los de sangre de cordón (por infecciones, generalmente)²¹⁰. En otros casos se analizan la evolución y supervivencia de los niños con leucemia aguda trasplantados de donante no emparentado o familiar con HLA-idéntico, sin encontrar diferencias respecto al tipo de trasplante en la supervivencia libre de leucemia a largo plazo²¹¹. Sí se ha observado menor mortalidad relacionada con el trasplante en aquellos de donante familiar HLA-idéntico, así como menor tasa de EICH, que en los de donante no emparentado, sean HLA idénticos o no²¹². En otros estudios se compara la evolución de los niños con leucemia después del trasplante de sangre de cordón no emparentado y de médula ósea con alelos idénticos, sin hallar diferencias en cuanto a la supervivencia libre de leucemia²¹³. Respecto a los trasplantes de sangre de cordón, se ha observado que la mortalidad precoz relacionada con el trasplante es mayor en aquellos con menor número de células. El riesgo de recaída es menor en los que reciben sangre de cordón con dos antígenos diferentes, lo que parece deberse a que en ellos es mayor el efecto injerto-contra leucemia (efecto “KIR mismatch”, *killer immunoglobulin receptor-ligand*)²¹⁴. La principal limitación, por tanto, de los trasplantes de sangre de cordón^{207, 208}, es la posibilidad de disponer de suficiente número de precursores hematopoyéticos, pues su deficiencia se asocia a una recuperación más lenta de los neutrófilos y plaquetas, dando lugar a una mayor tasa de infecciones. También se ha observado que, a mayor número de progenitores hematopoyéticos, mejor recuperación y menor tasa de recaída precoz²¹⁵.

3.D. Tipos de acondicionamiento:

La quimioterapia y radioterapia administradas al paciente antes de recibir un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos^{204, 206, 216}, tienen por objeto no sólo actuar contra el tumor (efecto citotóxico, antitumoral), sino también, prevenir el rechazo del injerto (inmunosuprimir al paciente)²¹⁷. Este tipo de tratamiento o acondicionamiento, puede ser mieloablativo o de intensidad reducida (inmunoablativo).

El régimen *mieloablativo* empleado tradicionalmente, se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad relacionada con el trasplante, así como a secuelas a largo plazo²¹⁶, tales como retraso del crecimiento, alteraciones gonadales, infertilidad y enfermedades malignas secundarias, así como mielodisplasia²¹⁸. Debido a la severa inmunosupresión que generan, se produce una grave y prolongada pancitopenia. Se asocian a una toxicidad que dificulta en muchos casos la correcta administración de fármacos para el tratamiento o prevención de infecciones y EICH. Los pacientes pediátricos, generalmente, toleran bien acondicionamientos más agresivos que los adultos, pero en el momento actual no suelen emplearse.

Los acondicionamientos *de intensidad reducida* se basan en el empleo de fludarabina (en el 90% de los casos), aunque existe una gran diversidad en el resto de agentes empleados, así como en las dosis de los mismos²¹⁹. Se caracterizan por ser regímenes muy inmunoablativos y moderadamente mieloablativos, produciendo una mielosupresión rápidamente reversible (típicamente en los primeros 28 días), y una tasa mucho menor de mucositis y enfermedad venooclusiva, que los de intensidad estándar. Se ha visto que los de intensidad reducida disminuyen el riesgo de recaída precoz o temprana, fundamentalmente en pacientes de avanzada edad y en aquellos con comorbilidades asociadas, en los que la causa de la muerte, con mucha frecuencia, no tiene relación con su proceso maligno²²⁰. También se ha observado una menor incidencia de EICH aguda²²¹. En algunos pacientes es la única opción debido al alto riesgo de mortalidad que les supone un acondicionamiento mieloablativo. Son una opción a considerar, por tanto, en los niños con patología no maligna, fundamentalmente aquellos en los que existen infecciones y toxicidades pretrasplante. No hay ensayos controlados a largo plazo que comparen ambas pautas de acondicionamiento, por lo que la terapia convencional (mieloablativa) sigue siendo de elección en los jóvenes sin comorbilidades asociadas. Ya existen estudios recientes²²²,²²³ de seguimiento en niños tratados con acondicionamientos de intensidad reducida, que apoyan el empleo de dichos regímenes, por presentar menos complicaciones y efectos secundarios a largo plazo²¹⁶. El empleo de acondicionamiento con depleción CD3/CD19 de intensidad reducida, ha mostrado una mejor recuperación de las células NK y linfocitos T, así como una mayor supervivencia²²³.

Según datos recogidos recientemente, en la región del Mediterráneo del Este²⁰⁶, la mayoría de los trasplantes realizados son alogénicos (63%) y la principal indicación las leucemias agudas (44% del total, incluyendo todas las edades). La fuente empleada en la mayor parte de los casos es la sangre periférica (alrededor de un 63% de los alogénicos), frente a la sangre de cordón que supone sólo un 5% de los alotrasplantes.

3.E. Supervivencia, factores pronósticos y complicaciones digestivas asociadas al trasplante:

Se ha visto en diversos estudios de pacientes con cáncer que el estado de la enfermedad previo al trasplante²²⁴ es el principal factor pronóstico tras el mismo. Otros²⁰⁴ son la edad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el trasplante y, en el caso de los alogénicos, la histocompatibilidad donante/receptor y la combinación del sexo de los mismos. Es peor el pronóstico en hombres que reciben trasplante de donantes mujeres. En general, el pronóstico es mejor en niños que en adultos.

La afectación gastrointestinal es una de las principales complicaciones de los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante alogénico, y una de las mayores causas de morbilidad en ellos. Se suelen presentar con síntomas abdominales inespecíficos y aparecen en diferentes fases tras el trasplante, ya que el tubo digestivo es un órgano tremendamente inflamatorio²²⁵.

La fase preinjerto dura entre 15 y 30 días y se caracteriza por aplasia medular asociada a intensa inmunodepresión y pancitopenia. Durante este tiempo se administran antimicrobianos de amplio espectro y existe un elevado riesgo de infección²²⁶. En esta fase pueden aparecer:

- Colitis neutropénica o tiflitis, asociada a la neutropenia severa y a infecciones bacterianas secundarias que lesionan la mucosa, dando lugar a una enfermedad inflamatoria necrosante en la región íleo-cecal. Se manifiesta

como dolor o malestar abdominal, fiebre y neutropenia y mejora después de la recuperación de las cifras de neutrófilos.

- Colitis pseudomembranosa debida a una alteración de la microflora del colon por el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro empleado en esta fase, que favorece el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*.
- Mucositis inducida por la quimio o radioterapia. Es una inflamación de las mucosas que conduce a una ulceración y rotura de la integridad de las mismas y que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal. Constituye un factor de riesgo para las infecciones, intenso dolor que puede requerir tratamiento con morfina, y afecta a la calidad de vida de estos pacientes, dificultando su adecuada nutrición por vía oral^{227, 228}. Es más frecuente en aquellos pacientes tratados con antimetabolitos, antraciclinas, altas dosis de quimioterapia en trasplantados o radioterapia a nivel gastrointestinal¹³⁶.

El periodo post-injerto precoz abarca desde los 30 hasta los 100 días después del trasplante y se caracteriza por la restauración de la hematopoyesis. Durante esta fase, persiste una deficiencia de inmunidad celular y humoral debida a la lenta recuperación de la serie blanca²²⁵. Es frecuente que aparezcan:

- Gastroenteritis por citomegalovirus.
- EICH como resultado de la lesión de órganos diana del receptor por parte de los linfocitos del donante. Los más afectados son la piel, el hígado y el tracto digestivo. La forma aguda se presenta antes de los 100 días tras el trasplante, y con frecuencia se asocia a rash cutáneo²²⁹. La forma crónica puede aparecer a continuación de la aguda o varios meses después del trasplante. Los síntomas digestivos de esta entidad comprenden dolor abdominal, diarrea secretora o hemorrágica, náuseas y vómitos y puede también cursar con fiebre^{230, 231}.
- Pneumatosis intestinal²²⁵ favorecida por el tratamiento previo al trasplante con quimo y radioterapia, esteroides y EICH.

- Microangiopatía trombótica postrasplante debida a la lesión microvascular seguida de formación de microtrombos, que pueden afectar al tracto gastrointestinal²³².
- Megacolon secundario a quimioterapia sistémica e infecciones intestinales asociadas²²⁵.

Las complicaciones surgidas en las fases precoces con frecuencia son resultado del daño de la mucosa producido por los tratamientos recibidos con quimio o radioterapia y la inmunosupresión previa al trasplante.

A partir de los 100 días postrasplante pueden aparecer síndromes linfoproliferativos que afecten al tracto digestivo²³³.

3.F. Estado de los trasplantes en enfermedades específicas en niños y adolescentes:

Según el tipo de patología que pueda beneficiarse de un trasplante, hay diferentes matices ^{204, 206}:

- Leucemia mieloide aguda²¹¹: las de alto riesgo precisan ser trasplantadas en primera remisión completa con cualquier tipo de donante. Hay otras de bajo riesgo que no se trasplantan, y un tercer grupo de riesgo intermedio, que sólo se trasplantan si hay un donante familiar idéntico. En niños con recaída de la leucemia mieloide aguda, está indicado el trasplante alogénico de células hematopoyéticas.
- Leucemia linfoblástica aguda²¹¹: la indicación de trasplante de células hematopoyéticas en niños con esta enfermedad, se limita a aquellos tipos de alto riesgo. Se deben considerar factores pronósticos como alteraciones cromosómicas (BCR-ABL p190, MLL+), pobre respuesta a la prednisona y resistencia a los quimioterápicos puesta de manifiesto por la persistencia de enfermedad mínima residual. En estos pacientes el trasplante alogénico familiar o de donante no emparentado compatible,

es una opción, así como en aquellos que tiene lugar una recaída medular. No se realiza trasplante autólogo en esta patología.

- Leucemia mieloide crónica^{204, 234}: es una patología extremadamente rara en niños y el trasplante de células hematopoyéticas no es la primera opción de tratamiento. Desde el empleo de Imitanib en el tratamiento de estos pacientes, sólo se trasplanta cuando existe un donante familiar idéntico, y en casos de mala tolerancia o resistencia a dicho fármaco o a otros inhibidores de tirosín kinasas.
- Linfoma^{204, 234}: los niños con esta patología tienen en general buen pronóstico cuando se les trata con quimio/radioterapia, ya que es un tumor muy quimiosensible. En aquellos con recaída puede estar indicado un trasplante autólogo. El papel del trasplante alogénico en estos niños se limita a las segundas recaídas o los casos con quimiorresistencia.
- Inmunodeficiencias primarias²¹⁶: son enfermedades hereditarias caracterizadas por alteraciones en la inmunidad innata o adquirida que pueden dar lugar a complicaciones letales. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede curar muchas de las formas más graves de estas patologías, incluyendo la inmunodeficiencia combinada severa, las formas severas de inmunodeficiencia de células T, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la enfermedad granulomatosa crónica, los síndromes hemofagocíticos como la linfocitosis familiar y el síndrome de Chediak-Higashi, entre otras. Se emplea fundamentalmente la sangre de cordón umbilical o la médula ósea y los regímenes de acondicionamiento son de intensidad reducida.

Los pacientes con linfocitosis²³⁵ tienen importantes comorbilidades y con frecuencia requieren soporte cardio-respiratorio intensivo pretrasplante, por lo que la toxicidad relacionada con el trasplante es

mucho mayor en los que se administra un acondicionamiento mieloablativo.

En aquellos afectos de síndrome de Wiskott-Aldrich²³⁶, aunque se requiere cierto grado de reacción injerto-contr tumor, puede ser también útil el empleo de acondicionamientos de intensidad reducida.

Respecto a la enfermedad granulomatosa crónica^{216, 237}, también se ha visto que el régimen de intensidad reducida con busulfán puede resultar eficaz y bien tolerado.

Debido a la heterogenicidad clínica de este grupo de pacientes, es precisa una cuidadosa evaluación de cada caso para valorar la indicación o no de realizar un trasplante, así como la dosis de inmunodepresores empleada en el procedimiento. Está indicado el trasplante alogénico tanto de donantes HLA-idénticos como de otros alternativos. Un paciente con inmunodeficiencia combinada severa necesita ser trasplantado lo antes posible, consiguiéndose una supervivencia mayor del 90% cuando se realiza de forma precoz tras el nacimiento. Son factores pronósticos la edad, el tipo y el estado clínico del paciente al diagnóstico, fundamentalmente si existe o no infección pulmonar. Si hay un donante familiar HLA-idéntico, se podrá realizar el trasplante sin ningún tipo de acondicionamiento y sin precisar profilaxis, con una baja tasa de EICH y una rápida recuperación de las células T tras el mismo. Si no se dispone de donante HLA-idéntico, otras alternativas son donantes HLA-compatibles y de sangre de cordón no relacionada.

- Enfermedades metabólicas hereditarias^{204, 234}: las enfermedades de depósito como la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler) o la osteopetrosis, pueden beneficiarse del trasplante de células madre hematopoyéticas, al aprovechar la actividad enzimática de las células del donante. El éxito de este tratamiento depende fundamentalmente de la precocidad del

trasplante, que debe hacerse dentro de los 6 meses tras el diagnóstico y siempre antes del año de edad. En estos pacientes existe una elevada tasa de fallo de injerto primario o secundario, siendo frecuente que precisen un segundo trasplante. En las enfermedades que afectan al sistema nervioso central, se produce un reemplazo de las células de la microglía por células del donante. Este proceso es lento y da lugar a un desfase entre el trasplante y la estabilización de la enfermedad que puede ser hasta de 15 meses, siendo este un factor a considerar antes de plantear este tratamiento.

- Anemia aplásica, aplasia pura de serie roja (Blackfan-Diamond) y anemia de Fanconi: el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de médula ósea es el tratamiento de primera línea en los pacientes con anemia aplásica adquirida menores de 40-45 años y una alternativa a los quimioterápicos en los mayores de esa edad^{238, 239}. En caso de no existir donante HLA-idéntico, se empleará un tratamiento inmunosupresor intensivo previo al trasplante de donante familiar HLA-compatible. Los niños con aplasia pura de serie roja (Blackfan-Diamond) requerirán trasplante cuando no respondan a los esteroides o sean dependientes de los mismos. Los pacientes con anemia de Fanconi se trasplantarán de un donante familiar HLA-idéntico o no familiar casi idéntico y se podría considerar trasplante de células de cordón según el protocolo del mismo.
- Hemoglobinopatías: el trasplante alogénico de donante hermano o de sangre de cordón, constituye el tratamiento curativo de los pacientes jóvenes con talasemia homocigota²⁴⁰. En los pacientes con anemia falciforme²⁴¹, la terapia convencional ha mejorado notablemente su calidad de vida y supervivencia, por lo que en estos casos, sólo se plantea el trasplante en casos muy seleccionados y de mal pronóstico. Para aquellos pacientes con hemoglobinopatías en los que no existe un

donante idéntico se puede indicar uno de donante compatible, pero la experiencia de esta modalidad de tratamiento es aún muy escasa.

- Tumores sólidos: en determinados casos se puede plantear un trasplante autólogo de células hematopoyéticas después de altas dosis de quimioterapia por las ventajas del denominado efecto injerto-contratumor²⁴². Se pueden beneficiar de estos tratamientos el neuroblastoma²⁴³, el sarcoma de Ewing de alto riesgo, algunos tumores cerebrales o sarcomas de tejidos blandos, los tumores de células germinales en recaída o el tumor de Wilms en recaída. Generalmente el trasplante de células hematopoyéticas no estará indicado en tumores sólidos salvo en casos muy seleccionados y siempre dentro del protocolo de centros especializados y en ensayos clínicos^{244, 245}.
- Trastornos autoinmunes: en la artritis idiopática juvenil²⁴⁶ se puede considerar el trasplante autólogo de células hematopoyéticas cuando dependen de elevadas dosis de esteroides o no responden al tratamiento, incluyendo las nuevas terapias con agentes biológicos (antiTNF, interleukinas). En otras enfermedades autoinmunes, este tratamiento está aún en desarrollo.

4. TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON CÁNCER:

4.A. Objetivos:

La principal finalidad de la intervención nutricional en estos pacientes es revertir la desnutrición si existe al diagnóstico, prevenir la asociada al tratamiento y promover y favorecer el adecuado desarrollo y crecimiento²⁴⁷.

4.B. Eficacia:

Un eficaz soporte nutricional contribuye a alcanzar una adecuada competencia inmunitaria y mejora la tolerancia a la quimioterapia en estos niños, así como el pronóstico de los mismos. La intervención nutricional más apropiada en cada caso será aquella que permita un adecuado aporte de nutrientes, sometiendo al niño al menor riesgo posible¹³⁶.

La eficacia de este tipo de intervenciones se mide en términos de tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones, variaciones en el estado nutricional (peso, talla, IMC) y supervivencia²⁴⁸.

Hay estudios de eficacia que no siempre han podido demostrar un efecto beneficioso permanente del soporte nutricional sobre los diferentes parámetros nutricionales en los niños con cáncer en general²⁴⁹. Sí se ha demostrado dicha eficacia en aquellos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que el soporte nutricional intensivo disminuye el tiempo de recuperación tras el mismo, ayudando a mitigar la toxicidad asociada a la quimioterapia²⁵⁰. En ellos se ha encontrado un aumento de la supervivencia en los que se administra nutrición parenteral, pero con mayor tasa de infecciones y coste que en los que reciben nutrición enteral^{251, 252}. En pacientes pediátricos con neuroblastoma se ha visto que la nutrición parenteral revierte la desnutrición²⁵³.

Otro aspecto considerado en los últimos años ha sido la conveniencia de la suplementación con glutamina tanto en las soluciones parenterales como en las enterales. Se trata de un aminoácido no esencial, que se convierte en esencial en ciertos procesos catabólicos, tales como el trasplante de precursores hematopoyéticos. Parece tener un efecto protector sobre la atrofia intestinal y mejora la función inmunológica en estos casos^{254, 255}. En los pacientes que recibieron nutrición parenteral estándar o suplementada con glutamina²⁴⁸, una reciente revisión no ha encontrado diferencias significativas en la gravedad de la mucositis, cambios en el peso, tiempo de nutrición parenteral, incidencia de enfermedad injerto contra huésped de grado elevado, duración de la neutropenia y en la supervivencia a los 100 días del trasplante.

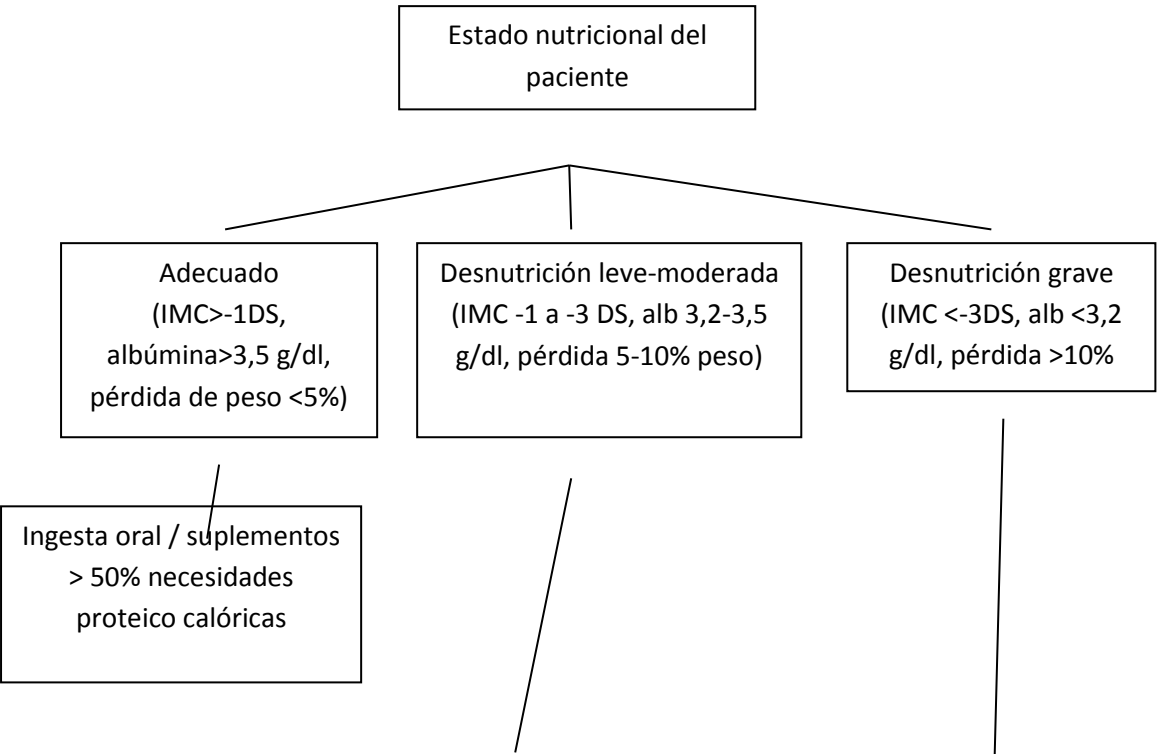
Respecto a la eficacia de la suplementación por vía parenteral frente a hacerlo por vía oral, hay diversidad de resultados. Hay estudios en los que se encontró una reducción del tiempo de hospitalización en los pacientes sometidos a nutrición enteral con respecto a los que recibieron parenteral, así como un menor coste del tratamiento, pero es necesario comparar ambos tipos de suplementación, en ensayos randomizados de mayor tamaño y duración²⁴⁸.

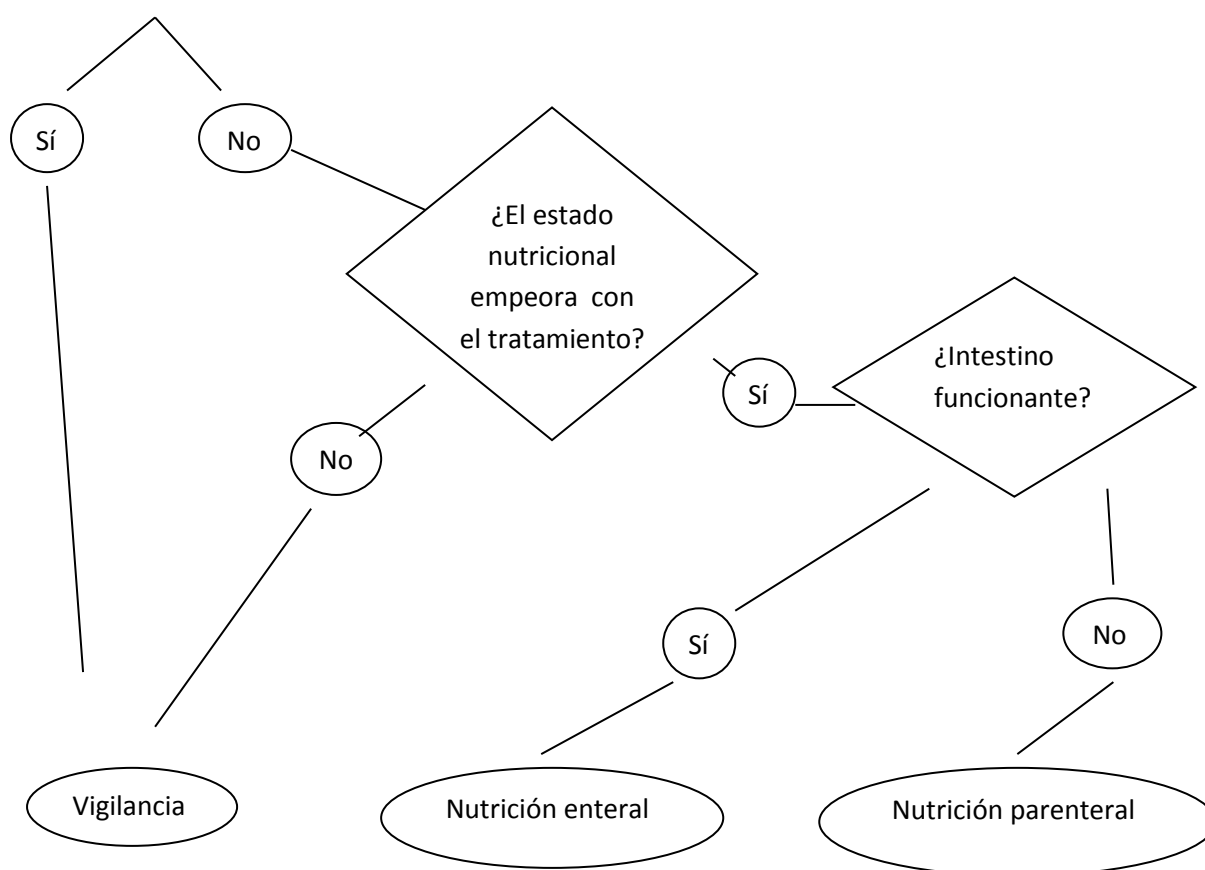
Existe una gran variabilidad en el manejo nutricional de los niños con cáncer. Es necesario realizar estudios que definan los procedimientos más eficaces, así como la duración y el tipo de intervención nutricional más indicados en cada caso²⁵⁶.

4.C. Tipos de soporte (oral, enteral, parenteral):

El soporte nutricional puede realizarse por vía oral, enteral o parenteral, de forma aislada o combinada. Cada tipo tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes. Existen diferentes algoritmos para elegir la modalidad más adecuada en cada caso (Figura 2 y Tabla 12).

Figura 2. Algoritmo de soporte nutricional en niños con cáncer. Adaptado de Bowman et al²⁵⁷





Bowman et al²⁵⁷

Tabla 12. Clasificación de los tumores infantiles según el riesgo nutricional.

BAJO RIESGO NUTRICIONAL	ALTO RIESGO NUTRICIONAL
LLA de riesgo estándar Tumores sólidos no metastatizados Enfermedad tumoral avanzada en remisión, durante el tratamiento de mantenimiento	LLA de alto riesgo Leucemias no linfoides Leucemias en recaída Tumores sólidos metastatizados durante el tratamiento inicial Meduloblastoma y tumores intracraneales

	<p>que requieren múltiples tratamientos</p> <p>Trasplante de médula ósea</p> <p>Todo enfermo desnutrido</p>
--	---

Rickard y otros²⁵⁸

4.C.1. Alimentación oral: debe promocionarse en todo momento. En los pacientes de bajo riesgo constituye el pilar fundamental de soporte. Se deben ofrecer alimentos de alto valor nutricional así como normas culinarias para enriquecer la alimentación ordinaria y, cuando sea necesario, suplementos en forma de dietas poliméricas u otros preparados comerciales. Es fundamental realizar una adecuada educación nutricional del paciente y su familia, prepararlos para los periodos de anorexia y los gustos cambiantes, así como prevenir, en la medida de lo posible, el desarrollo de aversiones alimentarias^{259, 260}.

Existen dietas especiales como la de neutropenia, que trata de minimizar la llegada de microorganismos patógenos al tracto digestivo, excluyendo determinados alimentos que contienen alta carga bacteriana y sometiéndolos a procesos de cocción o impidiendo su ingesta. La aceptación de este tipo de restricciones durante varias semanas es difícil y no se ha podido demostrar que este tipo de dietas disminuyan la tasa de infección en los niños neutropénicos²⁶¹.

4.C.2. Nutrición enteral: se debe considerar cuando la alimentación oral no es suficiente y en aquellos pacientes con tracto gastrointestinal funcionante. Es más fisiológica que la vía parenteral y sus principales ventajas son (Tabla 13) que contribuye al mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, disminuye el riesgo de infección y translocación bacteriana y de alteraciones hepáticas. La colocación de sondas no siempre es bien aceptada por el paciente y sus familiares y requiere un adecuado apoyo médico y psicológico. El riesgo de sangrado en los niños con trombopenia, hace que esta vía de alimentación sea rechazada en ocasiones por profesionales sanitarios, aunque puede disminuirse con el empleo de sondas de

materiales suaves y su colocación tras la reposición de plaquetas²⁵⁶. Su uso es posible incluso en los casos de tratamiento quimioterápico intensivo y en general es bien tolerada. No está contraindicada en los casos de mucositis oral²⁶² y se ha documentado una menor incidencia de diarrea en los pacientes con este tipo de tratamiento con respecto aquellos con nutrición parenteral²⁶³. Su eficacia para mantener y recuperar el estado nutricional de los niños con cáncer ha sido demostrada en diversos estudios²⁶⁴⁻²⁶⁶.

La elección del tipo de sonda (nasoentérica o enterostomía) dependerá de cada caso y del tiempo que se considere que será necesario dicho soporte. La selección de la fórmula se hará según la edad del paciente, función gastrointestinal y recursos disponibles y se valorará la composición, osmolaridad y aporte calórico de cada una de ellas²⁶⁷. La administración continua o en bolos también se indicará en función de cada caso y del lugar de colocación de la sonda. Los niños con náuseas o vómitos toleran mejor la nutrición continua, aunque la administración intermitente es más fisiológica y permite mantener una alimentación más semejante a la oral en condiciones normales. Si se asocian vómitos muy frecuentes, la colocación de la sonda transpilórica puede estar indicada¹³⁶.

Tabla 13. Ventajas de la nutrición enteral con respecto a la parenteral²⁶⁸ (*adaptado de Thompson et al*)

Permite administrar nutrientes que no se pueden dar por vía parenteral (fibra)
Mejora la eficiencia de los nutrientes al permitir el primer paso metabólico hepático
Ayuda a mantener el normal funcionamiento intestinal y biliar
Favorece la secreción de IgA, previniendo la adherencia y translocación bacteriana
Contribuye a mantener la función inmune intestinal
Es más económica
Disminuye el riesgo de infección

La nutrición enteral es por tanto de elección en todos aquellos pacientes con función gastrointestinal mantenida y en los que sea suficiente para mantener o recuperar el estado nutricional.

4.C.3. Nutrición parenteral: la administración de nutrientes por vía intravenosa estará indicada en aquellos casos en los que el tracto gastrointestinal no sea funcionante o no sea posible conseguir una nutrición adecuada por vía enteral. No está exenta de riesgos y complicaciones y es menos fisiológica que la nutrición enteral. Puede ser necesaria en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos que presenten EICH o en aquellos con lesiones intestinales secundarias a quimioterapia^{269, 270}.

En determinados casos de niños que han sufrido un trasplante de progenitores hematopoyéticos, que reciben altas dosis de quimioterapia o radioterapia, y en los que el daño intestinal es severo, hay autores que defienden el empleo inicial de nutrición parenteral¹³⁶ (Tabla 14).

Tabla 14. Candidatos apropiados para considerar nutrición parenteral en trasplantados de progenitores hematopoyéticos²⁶⁸ (*adaptado de Thompson et al*)

Desnutrición grave al diagnóstico
Periodo prolongado de mínima ingesta oral (7-10 días)
Pérdida de peso mayor del 10%

La prescripción se realizará según los requerimientos estándar y ajustándola cuando la situación clínica lo requiera. La mayoría de los pacientes con cáncer que la precisan son portadores de catéter central que permite la administración de la nutrición parenteral

por una luz diferente a los demás fluidos y medicaciones. Se minimizan así el riesgo de infección y la suspensión en repetidas ocasiones de la nutrición²⁷¹.

4.D. Complicaciones:

Serán diferentes según el tipo de soporte nutricional que se emplee, siendo más frecuentes en la administración parenteral.

La nutrición parenteral por tanto, se asocia a complicaciones infecciosas, mecánicas, metabólicas y nutricionales. Las más frecuentes son las infecciones relacionadas con el catéter debidas a gérmenes como estafilococos coagulasa negativos, estafilococo aureus y bacilos gramnegativos²⁷². Se ha descrito mayor riesgo de meningitis por cóndida en niños con leucemia y nutrición parenteral²⁷³. Las complicaciones mecánicas incluyen la obstrucción o trombosis del catéter y los problemas con la bomba. Entre las complicaciones metabólicas cobra especial relevancia el síndrome de realimentación que surge como consecuencia de una rápida alimentación en pacientes con desnutrición y es más frecuente en niños con cáncer. Se asocia a alteraciones de los iones, el magnesio y el fósforo, los niveles de glucosa, la tolerancia a los líquidos y la consecuente disfunción cardíaca, pulmonar, hematológica o neuromuscular²⁷⁴. La nutrición parenteral puede dar lugar también a alteraciones hepáticas con/sin colestasis por diferentes motivos y esta complicación es más frecuente en niños²⁷⁵. Es usual también que no se alcance la administración de la cantidad necesaria, debido a la suspensión de la infusión por motivos diversos como administración de fármacos y realización de diferentes procedimientos invasivos. Por este motivo es importante que los preparados para administración parenteral se realicen con el volumen mínimo requerido²⁷⁶.

Cuando se requiere la colocación de una sonda nasointestinal, se pueden producir erosiones o irritaciones a nivel de la inserción de la misma y sangrado por erosión de la mucosa, así como las derivadas de la obstrucción o salida accidental. Si lo que se emplea es una gastrostomía percutánea, puede dar lugar a infección, generalmente local en el área de colocación, y cuyo riesgo disminuye con profilaxis antibiótica. Se

pueden asociar también salida de contenido gástrico a nivel del orificio, intolerancia digestiva a los volúmenes infundidos, formación de granulomas o pérdida de fijación de la gastrostomía con la consiguiente posibilidad de paso del contenido gástrico al peritoneo²⁷⁷. Al igual que ocurre con la nutrición parenteral, es difícil que se administre siempre el cien por cien de las cantidades prescritas, ya que se interrumpe la misma con mucha frecuencia y por muy diversos motivos²⁷⁸.

Respecto a la nutrición oral, es importante considerar el aspecto psicológico que la acompaña en este tipo de niños. La pérdida de apetito y capacidad de comer, el cambio de los rituales y el confort asociado a la comida, y el deseo y la preocupación de los padres por conseguir que sus hijos coman son a veces tan importantes, que la comida se convierte en el centro de sus conversaciones y discusiones. Esto perjudica la relación entre ellos y con el propio hecho de comer. Por otra parte, con frecuencia existe rechazo por parte de los pacientes y sus familiares para la colocación de sondas de alimentación, por lo que es fundamental prepararlos para la posibilidad de que ésta sea necesaria a lo largo del proceso¹³⁶.

En general, siempre que el tracto gastrointestinal funcione de forma adecuada, se preferirá la nutrición enteral antes que la vía parenteral. Como ya se ha descrito, es más fisiológica, segura, sencilla, barata y permite una forma de vida más parecida a la habitual^{267, 278}.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

HIPÓTESIS:

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento muy agresivo que puede deteriorar el estado nutricional de los pacientes sometidos a él y producir alteraciones bioquímicas que pudieran estar relacionadas con complicaciones a medio o largo plazo.

Con este estudio se pretende comprobar si existe deterioro nutricional que dé lugar a variaciones $\geq 10\%$ del IMC Z-score durante el primer año tras el trasplante, así como alteraciones bioquímicas que podrían tratarse desde el punto de vista del soporte nutricional.

OBJETIVOS:

1. Realizar la valoración nutricional de los pacientes pediátricos trasplantados de médula ósea antes y después del mismo (basal y día+30) y hasta el año de evolución: antropometría y parámetros bioquímicos, buscando si existen variaciones del IMC-Z score $\geq 10\%$.
2. Analizar si el estado nutricional previo al trasplante influye en el curso clínico de éste, así como en la necesidad de un tipo de soporte nutricional u otro.
3. Describir y analizar el tipo de soporte nutricional empleado, su cumplimiento y la aparición de complicaciones.
4. Evaluar los posibles efectos secundarios derivados del propio trasplante.

III.MATERIAL Y MÉTODOS:

1.CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

Se realizó con el programa Ene 2.0 mediante la comparación de dos medias relacionadas.

Para obtener una diferencia de al menos un 10% entre el IMC Z-score antes del trasplante (basal) y al mes del mismo, con una potencia estadística (β) de un 80%, un nivel de significación (α) del 5% y una desviación típica de la media (σ) de 0,25 unidades, se requiere un tamaño muestral de al menos 51 pacientes.

2.DISEÑO:

Estudio retrospectivo hasta el año postrasplante con recogida de datos de historias clínicas. Se realizó calorimetría indirecta previa al trasplante. Antropometría previa, al alta, a los 6 y 12 meses postrasplante. Recogida de datos analíticos basales, semanales durante el ingreso hasta el alta postrasplante, a los 3, 6 y 12 meses tras el mismo.

3.PACIENTES:

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio 64 pacientes menores de 18 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Servicio de Oncología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

La edad media de los pacientes fue de 6,86 años (mínimo 0,24 y máximo 17,6) y el tipo de patología que motivó dicho trasplante fue un tumor

hematológico en el 67% de los casos, un tumor sólido en el 17% y patología no tumoral en el 16% de los casos.

Las características de los pacientes, tipo de tumor y de trasplante se muestran en la tabla 15:

Tabla 15. Características de los pacientes, tipo de tumor y trasplante.

<u>Nº</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Tipo tumor</u>	<u>Tipo de trasplante</u>
1	3,12	F	LNH	Autólogo
2	13,92	F	LH	Autólogo
3	13,28	M	LLA	ALFI
4	3,6	M	Neuroblastoma	Autólogo
5	5,2	M	Neuroblastoma	Autólogo
6	7,44	M	LLA	ALFNI
7	5,76	F	LLA	ALFI
8	6,72	M	LNH	Autólogo
9	9,28	M	Drepanocitosis	ALFI
10	0,64	M	Neuroblastoma	Autólogo
11	11,44	M	LMA	ALFI
12	6	M	LLA	ALFI
13	9,12	M	Anemia Fanconi	ALNFNI
14	9,44	M	LMA	ALFI
15	14,32	M	Linfoma linfoblástico	ALFI
16	7,04	M	Sarcoma Ewing	Autólogo
17	1,12	F	Inmunodeficiencia combinada	ALNFI
18	10,48	F	Anemia Blackfan-Diamond	ALFI
19	5,04	F	LLA	ALNFNI
20	9,6	M	LMA	ALFHI
21	7,92	M	LLA	ALFI
22	15,44	M	LLA	ALFHI
23	8,24	M	Linfoma Burkitt	Autólogo
24	16,4	F	Linfoma Hodgkin	Autólogo
25	4	M	Sarcoma Ewing	Autólogo
26	6,88	M	LLA	ALFHI

27	12,72	F	LMA	ALFI
28	4,8	M	Síndrome de Duncan	ALFI
29	1,36	F	Neuroblastoma	Autólogo
30	8,32	M	LLA	ALNFI
31	0,24	M	Inmunodeficiencia	ALNFI
32	1,12	M	LLA	ALFNI
33	15,36	M	Síndrome mieloproliferativo	ALNFI
34	1,2	F	LLA	ALNFNI
35	4,08	M	Linfoma Burkitt	Autólogo
36	6	M	Meduloblastoma	Autólogo
37	1,68	M	LMA	ALFHI
38	3,12	M	LLA	Autólogo
39	0,64	F	LLA	ALNFI
40	11,52	M	LLA	ALFI
41	10,4	M	Sarcoma de Ewing	Autólogo
42	9,04	M	Mielodisplasia	ALFI
43	0,96	F	LLA	ALFNI
44	11,12	M	LLA	ALFHI
45	5,04	M	Neuroblastoma	Autólogo
46	13,12	M	LLA	ALNFNI
47	2,96	F	Linfocitosis histiocítica hemofagocítica	ALNFNI
48	2	M	LMJ	ALFI
49	0,96	F	LLA	ALFI
50	8,64	F	Sarcoma Ewing	Autólogo
51	7,2	M	Linfoma Burkitt	Autólogo
52	11,12	M	Aplasia Medular	ALFI
53	3,28	M	LLA	ALNFI
54	10,48	M	LMA	ALFI
55	17,6	M	Meduloblastoma	Autólogo
56	1,36	M	Síndrome de Hurler	ALNFNI
57	2,24	M	LMJ	ALNFI
58	1,2	F	Linfocitosis histiocítica	ALNFNI
59	6,4	M	LLA	ALFI

60	7,6	M	Linfoma Burkitt	Autólogo
61	0,4	M	Déficit de HLA clase II	ALFHI
62	6,08	F	LLA	ALFHI
63	0,4	F	Linfohistiocitosis hemofagocítica	ALNFI
64	16,4	M	LLA	ALFHI

M hombres, F mujeres

ALFHI alogénico familiar haploidéntico, ALFI alogénico familiar idéntico, ALFNI alogénico familiar no idéntico, ALNFI alogénico no familiar idéntico, ALNFNI alogénico no familiar no idéntico, LH linfoma Hodgkin, LLA leucemia linfática aguda, LMA leucemia mieloide aguda, LMJ leucemia mielomonocítica juvenil, LNH linfoma no Hodgkin

- Duración del estudio:

Revisión de historias clínicas de los pacientes trasplantados desde enero de 2007 hasta diciembre de 2008. Se recogieron datos desde el ingreso para el trasplante hasta 1 año después del mismo.

- Procedimiento:

Se realizó trasplante autólogo en 20, alogénico emparentado en 27 y no emparentado en 17 de los pacientes. La fuente del trasplante fue sangre periférica en 52, sangre de cordón en 8 y médula ósea en 4 de los pacientes. En 28 de ellos se empleó el acondicionamiento mieloablatoivo y en los 36 restantes, el de intensidad reducida. Se denominó día 0 al de la infusión de sangre periférica y se contaron con cifras negativas los días previos al mismo y con cifras positivas los días siguientes.

- Las medidas de soporte habitual incluyeron ingreso en habitación de aislamiento, así como la administración de antibióticos de amplio

espectro durante la fase de mielosupresión severa febril y el empleo de hemoderivados irradiados y filtrados.

- Definición de conceptos:

- Duración de la fiebre: número de días contados desde la infusión de sangre periférica con temperatura mayor o igual a 38°C.
- Duración de la diarrea: número de días en los que presenta deposiciones líquidas o semilíquidas contados desde el día cero.
- Duración de los vómitos: número de días contados desde el día de la infusión, en los que el paciente presenta vómitos.
- Duración de la mucositis: días con mucositis contados desde el día cero.
- Duración de la hospitalización: días que permanece ingresado contados desde la infusión.
- Tiempo hasta neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/L$: número de días contados desde la infusión, para alcanzar dicha cifra de neutrófilos.
- Tiempo hasta neutrófilos $> 1 \times 10^9 /L$: número de días desde la infusión hasta alcanzar esa cifra.
- Días de uso de morfínicos: días que precisaron tratamiento con morfínicos desde la infusión.
- Bacteriemia confirmada: existencia de hemocultivo positivo durante los días posteriores a la infusión.
- Fallo del injerto primario, si nunca injertó, secundario o si no lo hubo.

- EICH agudo es el que se presenta antes de los 100 días tras el trasplante. El crónico puede aparecer a continuación del agudo o meses después del mismo.
- Toxicidad del tratamiento en los diferentes órganos: se evaluó según la clasificación de Bearman²⁷⁹, que la divide en 4 grados, siendo el grado 4 el más grave de todos. Se recogieron los diferentes grados de EICH y los órganos afectados en cada caso.

4. TRATAMIENTO NUTRICIONAL:

4.A. Cálculo de las necesidades:

Se realiza a partir del gasto energético en reposo²⁸⁰ medido mediante calorimetría indirecta o estimado con las fórmulas de Schofield a partir del peso (o del peso para la talla en niños obesos²⁸¹), la talla, la edad y el sexo²⁸². El gasto energético medido mediante calorimetría se compara con el que le correspondería por estimación y se califica como normometabolismo (110–90%), hipometabolismo (<90%) e hipermetabolismo (> 110%). La calorimetría permite planificar en cada caso, el soporte nutricional adecuado^{117, 119, 283}.

En ambos casos, se multiplica por un factor de estrés-actividad para obtener los requerimientos diarios de energía: 1,1-1,2 para vía intravenosa y 1,4 para vía oral o enteral.

El reparto de nutrientes se calcula de modo equilibrado en torno al 15% del valor calórico total en forma de proteínas, el 30% en forma de grasa y el 55% en forma de carbohidratos. La relación kcalorías no proteicas/ gramos de nitrógeno del soporte, es menor conforme aumenta la edad.

4.B. Alimentación oral:

Alimentación oral o suplementos con fórmulas poliméricas infantiles o de adultos por vía oral.

4.C. Nutrición enteral:

En aquellos pacientes con buena función intestinal y que no son capaces de iniciar o mantener una adecuada ingesta oral durante un periodo de tres días. Se administra por sonda nasogástrica de forma continua, fraccionada o sólo como suplemento nocturno, en forma de dietas poliméricas o fórmulas infantiles. En ocasiones es preciso recurrir a fórmulas hidrolizadas en pacientes con diarrea importante.

4.D. Nutrición parenteral:

Se inicia cuando la ingesta oral o el aporte enteral es inferior al 80% de las necesidades durante al menos 3 días y cuando prevemos que estará sin ingesta durante 5 a 7 días y se retira cuando la ingesta oral o enteral supera $\frac{2}{3}$ de las necesidades durante 1 a 3 días o cuando es necesario retirar el catéter venoso central. La vía de administración es central y se realiza en forma de perfusión continua 24 horas. Se ajusta la composición en función de los valores encontrados en las analíticas de los pacientes y de posibles complicaciones que pueden asociarse en cada caso. Así, por ejemplo, si existe fallo renal se administra menor aporte proteico y se ajustan los electrolitos y minerales y si aparece hipertrigliceridemia se reduce la cantidad de lípidos en la solución.

5.EVALUACIÓN NUTRICIONAL:

5.A. Cálculo de aportes:

Alimentación oral o enteral: valoración de los registros de enfermería distinguiendo aportes orales o enterales. Se clasifica en función de 4 grados:

- Buena: ingesta superior al 80% de las necesidades estimadas de energía para su edad y peso.
- Regular: ingesta entre el 79 y el 40% de lo estimado.
- Mala: ingesta inferior al 40%.
- Nula: ingesta cero.

Nutrición parenteral: se valora según los registros de enfermería que indican el volumen infundido. Los resultados se expresan en porcentaje de los aportes calculados según las necesidades.

5.B.. Antropometría:

Completa basal y al alta del trasplante y peso y talla en consulta a los 6 ó 12 meses después del trasplante.

Parámetros antropométricos medidos directamente:

- Peso (P): medido a primera hora de la mañana con el niño desnudo o con ropa interior, en la misma báscula durante el ingreso y en otra diferente en los controles de consulta externa a los 6 meses y al año. Se usa báscula Seca® con precisión de 100 gr para niños mayores y báscula pesabebés Seca® con precisión de 10 gr para los que pesan menos de 15 Kg.

- Talla o longitud (T): se coloca al niño de pie, bien estirado, con los brazos pegados a lo largo del cuerpo y las piernas extendidas y juntas, pegado a la pared vertical sobre la que descansa el estadiómetro. Se fija la posición de la cabeza de forma que el plano de Franckfort quede horizontal y se utiliza el estadiómetro de Holtain® con precisión de 0,5 cm.

En los menores de dos años, la longitud se mide con un tallímetro infantil con precisión de 0,5 cm. Se coloca al niño en decúbito supino, bien alineado, con las rodillas extendidas y los pies flexionados en ángulo recto y la cabeza se coloca firmemente contra el borde superior del tablero. Se desliza una pieza móvil sobre los pies hasta hacer tope con ellos.

La medición de la talla o longitud se recoge en el momento basal, al alta, a los 6 y 12 meses.

- Perímetro braquial (PB): obtenido con cinta métrica con precisión de 1 mm inextensible. Se coloca a nivel del punto medio entre el acromion y el olécranon del brazo izquierdo y se mide la circunferencia del brazo a ese nivel sin ejercer mucha presión.
- Pliegues tricipital (PT) y subescapular (PS): obtenidos con lipocalibre Holtain® de presión constante de 10 gr/mm² y con precisión de 0.2 mm.

El pliegue tricipital se mide en el brazo no dominante con el niño de pie y de espaldas al explorador. A nivel del punto medio entre el acromion y el olecranon, un centímetro por encima, en la cara posterior del brazo, a nivel del tríceps, se toma un pellizco de grasa subcutánea y en él se aplica el calibrador para tomar la medida.

El subescapular se mide en un pellizco de grasa subcutánea tomado en un punto inmediatamente por debajo de la escápula izquierda, con el niño de pie, con los brazos y hombros relajados. El calibrador se debe

aplicar siempre por parte de la misma persona y mantenerlo durante unos tres segundos.

La medición de los pliegues y del perímetro braquial la realiza siempre el mismo observador y la repite tres veces.

Parámetros antropométricos derivados y estándares de referencia: en todos los pacientes se calculó el IMC y, de todas las determinaciones, el z score según las tablas de la OMS. Para el perímetro braquial y los pliegues cutáneos en los niños mayores de 5 años se usaron las tablas de Frisancho²⁸⁴. En la Tabla 16 se muestra la fórmula para este cálculo y los puntos de corte considerados.

Tabla 16. Cálculo del índice de masa corporal

Parámetro	Fórmula	Puntos de corte
Índice de masa corporal (IMC)	Peso (Kg)/ talla ² (m)	Obesidad si > 2 SDS o Z-Score Desnutrición si < -2 SDS o Z-Score

5.C. Datos de laboratorio:

Hematimetría y bioquímica general.

Se recogieron los datos de la hematimetría y bioquímica general, que incluía, glucosa, creatinina, proteína C reactiva, colesterol total, triglicéridos, aspartato y alanina aminotransferasas (GOT y GPT), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total, realizadas de forma basal, semanal durante el ingreso para el trasplante y al mes, a los 3, 6 y 12 meses tras el mismo.

Durante el ingreso para el trasplante, se recogió el valor más alto y el día en el que se produjo de glucemia, creatinina, proteína C reactiva, colesterol total, triglicéridos, GOT, GPT, GGT y bilirrubina total. Así mismo se hizo con el valor más bajo de albúmina, prealbúmina, transferrina, vitamina B12, ácido fólico, y vitaminas A y E.

Las determinaciones se realizaron mediante el autoanalizador DxC 880 (Beckman-Coulter) y la hematimetría mediante el ADVIA 120 (Siemens), en el Laboratorio del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús tomándose como referencia los datos de normalidad según la edad. Las muestras se obtuvieron en la mayoría de los casos, a través del catéter venoso central, previo lavado de la vía con 10 ml de suero salino y tras desechar 6 ml del aspirado.

Proteínas viscerales.

- Albúmina: determinada en suero mediante autoanalizador DxC 880 (Beckman-Coulter).
- Transferrina: determinada en suero por técnica de turbidimetría con suero de cabra antitransferrina humana en Nefelómetro IMAGE 800 (Beckman-Coulter).
- Prealbúmina: determinada en suero por técnica de nefelometría cinética, con antisuero policlonal de conejo en Nefelómetro IMAGE 800 (Beckman-Coulter).

Tabla 17. Valoración de las proteínas séricas según el grado de depleción proteica.

PARÁMETRO	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE
ALBÚMINA (g/dl)	3,5-5	3,5-2,8	2,7-2,1	< 2,1
TRANSFERRINA (mg/dl)	200-400	200-150	150-100	< 100
PREALBÚMINA (mg/dl)	18-30	17-11,5	11-5,5	< 5,5

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de las distintas variables incluidas en el estudio aparecen expresados como media e intervalo de confianza al 95%.

Inicialmente se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las diferentes variables incluidas en el estudio.

Para la comparación de las variables cuantitativas paramétricas entre dos grupos, se utilizó el test t-Student para datos pareados y no pareados. Cuando se compararon variables cuantitativas paramétricas de 3 ó más grupos, se aplicó el test de ANOVA. Para el análisis de variables cuantitativas no paramétricas se utilizó el test U de Mann-Whitney (comparación entre dos grupos) y test de Kruskal-Wallis (3 ó más grupos).

Asimismo, para valorar el efecto de una medida terapéutica en el tiempo, se realizó el test de ANOVA de medidas repetidas.

Por otra parte, las variables cualitativas se compararon mediante el estadístico Chi cuadrado.

A continuación se realizó un análisis univariante entre las distintas variables cuantitativas incluidas en el estudio, mediante la correlación de Pearson o Spearman, según se tratase de variables paramétricas o no paramétricas. Posteriormente, se trató de construir modelos multivariantes mediante la incorporación de variables que hubieran obtenido correlación significativa en el modelo univariante.

Finalmente, se aplicó un modelo de regresión logística tomando como variable dependiente la necesidad de soporte parenteral y como variables independientes aquellas que pudieran influir en la necesidad de este tipo de soporte nutricional.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statview (1998).

7.COMITÉ ÉTICO:

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

8.LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Hay diferentes aspectos que limitan el valor de los resultados obtenidos en este estudio.

En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas. Es posible que los datos no fueran siempre recogidos y descritos de la misma manera.

Los datos referidos corresponden a tres años. Cabría pensar que durante este tiempo habrán existido diferencias interobservador, en la manera de trabajar y en las calibraciones de los diferentes aparatos de medida, que pudieran influir en los resultados. Sin embargo, estas diferencias se tratan de minimizar de diferentes maneras. Los aparatos de medida se calibran de

forma periódica, el seguimiento clínico de los pacientes siempre lo realizan las mismas personas y se valora también periódicamente la variabilidad intra e interobservador de la antropometría, que está por debajo del 5%.

Los registros de la ingesta oral tienen también la limitación de las diferencias interobservador.

Existen pocos datos con respecto a las antropometrías al año del trasplante (sólo en el 51% de los casos), ya que gran parte de los pacientes procedían de otros centros en los que continuaron su seguimiento y algunos fallecieron.

Con respecto a la nutrición parenteral, sólo en el 14% de los casos se suspendió por presentar una ingesta oral adecuada. En los demás casos no se suspendió por criterios nutricionales, lo que puede alterar también los resultados del estudio.

IV. RESULTADOS:

1.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRASPLANTE:

Se incluyeron en el estudio 64 pacientes menores de 18 años, sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Servicio de Oncología del Hospital del Niño Jesús de Madrid entre al 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2008. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron datos de los mismos hasta el año postrasplante.

Respecto al sexo de los pacientes, el 71,8% eran varones (46) y el otro 22,2%, mujeres. La edad media fue de 6,86 años (0,24-17,6) y con respecto a la patología que motivó el trasplante, el 67% tenía un tumor hematológico, el 17% sólido y el 16% restante, patología no tumoral.

El tipo de trasplante realizado fue autólogo en 20 de los casos y alogénico en 44 (68,7%) y la fuente del mismo, sangre periférica en 52 de los casos (81,25%), sangre de cordón en 8 (12,5%) y médula ósea en 4 (6,25%). El acondicionamiento previo al trasplante fue mieloablativo en 29 de ellos (45,3%) y de intensidad reducida en 35 (54,7%).

2.VALORACIÓN NUTRICIONAL INICIAL:

2.A. Cálculo de las necesidades:

Las necesidades de energía se calcularon según el gasto energético en reposo medido por calorimetría indirecta o estimado según la fórmula de Schofield. En ambos casos, se multiplicaron por un factor de estrés-actividad para obtener los requerimientos diarios de energía: 1,1-1,2 para vía intravenosa y 1,4 para vía oral o enteral.

Todos los pacientes tuvieron un aporte de proteínas de entre el 10 y el 18% del aporte calórico total, de grasa entre el 25 y el 35% y de hidratos de carbono entre el 50 y el 65%. El cociente entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno aportadas fue menor a mayor edad de los pacientes.

2.B. Calorimetría indirecta:

La calorimetría pretrasplante se realizó en 46 pacientes (el 72% del total), aunque no fue valorable en 6 de los mismos por no haberse realizado en situación basal.

En el total, se encontró normometabolismo (porcentaje del gasto basal entre 90-110%) en 27 pacientes (67% de las calorimetrías valorables), hipermetabolismo (porcentaje de gasto basal mayor del 110%) en 10 pacientes (es decir, en el 25% de las calorimetrías valorables) e hipometabolismo (porcentaje del gasto basal menor del 90%) en 3 de los 40 valorables (8%).

2.C. Antropometría:

Los Z score calculados se expresan como media e intervalo de confianza del 95% y se comparan con los basales de cada paciente.

Datos basales:

El peso en Z-score de los pacientes incluidos fue de 0,23 (-0,6 a +0,52).

La talla en Z-score fue de -0,45 (-0,16 a -0,74). Hubo 6 pacientes con Z-score de talla basal por debajo de -2, lo que supone una tasa de desnutrición crónica del 9,3%.

Con respecto al índice de masa corporal (IMC), el Z-score medio fue 0,50 (0,23 a 0,77). En 7 de los 64 pacientes, la cifra de este IMC se encontraba por encima de +2 Z-score (SDS) y en uno de ellos, por debajo de -2. Esto supone una tasa de obesidad del 11% previa a realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos, según se refleja en la tabla 20. De estos 7

pacientes obesos, dos de ellos tenían el z-score del pliegue tricipital y otro más, el z-score del pliegue subescapular, por encima de +2 SDS.

El Z-score de la circunferencia del brazo fue de 0,41 (0,14 a 0,68). Hubo dos pacientes en los que se encontró un valor basal por encima de + 2 SDS, uno de ellos con Z-score del IMC también por encima de +2 SDS y en ninguno se encontró Z-score de la circunferencia del brazo basal por debajo de -2 SDS.

Con respecto a los pliegues, el Z-score del pliegue tricipital fue de 0,51 (0,2 a 0,82), y el del subescapular de 0,59 (0,27 a 0,91). Hubo también dos pacientes con Z-score del pliegue tricipital y tres con el Z-score del pliegue subescapular, por encima de +2 SDS, y un paciente con Z-score de ambos pliegues por debajo de -2 SDS.

2.D. Estudios de laboratorio:

Valoración del estado proteico basal:

La albúmina presenta una cifra media de 3,51 g/dl (3,4-3,62), con un valor mínimo de 1,6 g/dl y máximo de 5,2 g/dl. De los 64 pacientes, 25 presentan cifras por debajo de 3,5 g/dl. Atendiendo a este parámetro, se pueden dividir en desnutrición leve (23 de ellos), moderada (en un caso) o grave, en otro de ellos, según los valores incluidos en la tabla 18.

Con respecto a la prealbúmina basal, la media es de 18,24 mg/dl (16,28-20,2). En 38 de los casos la cifra de prealbúmina se encuentra por debajo de 18 mg/dl. Según este parámetro, 26 tendrían desnutrición leve, 12 moderada y en ninguno de ellos se encontraron valores para clasificarlo como desnutrición grave.

El valor medio de la transferrina basal en esta muestra es de 197,4 mg/dl (184,8-210). De todos ellos, 33 tenían valores por debajo de 200 mg/dl, encontrándose una desnutrición leve con respecto a este parámetro, en 23 y moderada en los otros 10.

Así pues, con respecto al estado proteico basal de los pacientes incluidos, podemos clasificarlos según la tabla 18.

Tabla 18. Estado proteico basal

Parámetro	Número de pacientes (valores referencia)			
	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
Albúmina (gr/dl)	39 (>3,5)	23 (3,5-2,8)	1 (2,7-2,1)	1 (<2,1)
Prealbúmina (mg/dl)	26 (>18)	26 (17-11,5)	12 (11-5,5)	0 (<5,5)
Transferrina (mg/dl)	31 (>200)	23 (200-150)	10 (150-100)	0 (<100)

Valorando en conjunto las proteínas viscerales, sólo 9 pacientes (14% del total) presentaban todos estos valores dentro de la normalidad y todos ellos presentaban también valores normales de z-score del IMC.

De forma global, por tanto, un alto porcentaje de los pacientes (87% del total) presentaban valores normales del IMC, pero muy pocos, de todas las proteínas viscerales.

Otros parámetros analíticos basales:

Con respecto a las cifras de otros valores analíticos en el momento basal, sólo 2 de los 64 pacientes, presentaron cifras de glucemia por encima de 126 mg/dl en ese momento.

Se encontró hipercolesterolemia total basal (> 200 mg/dl) en 8 pacientes e hipertrigliceridemia (>135 mg/dl) en 12 (18,7% del total).

Las cifras de transaminasas basales se encontraban por debajo de 100 UI/l en 60 de los pacientes (93,7%), siendo la GPT en los cuatro restantes, mayor de 2 veces el valor normal, y en uno de ellos también la GOT. Al considerar el valor de la GGT, se observó elevación por encima de 100 UI/l en 4 pacientes, tres de los cuales eran los mismos en los que se halló hipertransaminasemia.

Ninguno de los pacientes presentó una cifra basal de creatinina por encima de 1 mg/dl y sólo uno, bilirrubina total mayor de 1,5 mg/dl.

En la tabla 19 se muestran los pacientes con valores anormales de los parámetros analíticos basales.

Tabla 19. Pacientes con valores anormales de los parámetros analíticos basales.

Parámetro	Nº pacientes con valor basal alterado
Glucemia	2 (3%)
Colesterol total	8 (12%)
Triglicéridos	12 (19%)
GPT	4 (6%)
GOT	1 (1,5%)
GGT	4 (6%)
Bilirrubina total	1 (1,5%)
Creatinina	0

Hubo 19 pacientes que no presentaron vómitos. La media de días de vómitos de los que sí lo hicieron fue de 4,95 (3,4 a 6,4).

Con respecto a la diarrea, la duración media fue de 3,3 días (2,3 a 4,3) y hubo 17 pacientes que no la presentaron.

3. TRATAMIENTO NUTRICIONAL:

3.A. Nutrición enteral u oral:

Todos los pacientes incluidos en el estudio tomaban por boca alimentación natural con baja carga bacteriana, con los alimentos cocinados envasados de forma hermética, en conserva esterilizada o enlatada. Por boca o sonda se administraron fórmulas de nutrición enteral poliméricas u oligoméricas según la función digestiva de los pacientes.

Recibieron suplementos orales o enterales 41 de los pacientes (64% del total).

3.B.. Nutrición parenteral:

Precisaron soporte con nutrición parenteral completa 46 de los 64 pacientes (el 72%). Mediante una regresión logística se comparó la necesidad o no de dicho soporte en función de: la enfermedad de base, el tipo de trasplante, acondicionamiento empleado, la fuente del trasplante, la presencia de EICH agudo o la ausencia del mismo, la duración de los síntomas digestivos (vómitos, diarrea y mucositis) y los valores antropométricos basales. Se encontraron diferencias significativas entre la necesidad o no de soporte con nutrición parenteral y los días de vómitos, así como los días de mucositis. De tal forma que se encontró un coeficiente de determinación (R^2) con los días de vómitos de 0,15 con un nivel de significación $p < 0,05$ y R^2 de 0,22 de los días de mucositis con un nivel de

significación $p < 0,05$. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores antropométricos basales ni al resto de los factores enumerados previamente.

La duración media de este tipo de soporte fue de 15 días (con un rango de 5 a 50 días). Al realizar un análisis de ANOVA comparando los distintos tipos de trasplante, se encontraron diferencias significativas en los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico, frente a los que recibieron alogénico no emparentado con HLA no idéntico, precisando más días de soporte con nutrición parenteral en este último grupo. La media de días que recibieron dicha nutrición fue de 7,5 días (6,24-8,75) en el grupo de trasplante haploidéntico y de 19,5 días (12,83-26,14) en el de trasplante no emparentado con HLA no idéntico.

Al analizar los grupos según la fuente del trasplante, se encontraron diferencias casi significativas ($p = 0,06$) entre el grupo de sangre periférica (grupo 2) y el de sangre de cordón (grupo 3). La media de días fue de 13,5 días (10,7 -16,43) en los pacientes que recibieron sangre periférica, frente a los 20 días (14,27-25,72) que precisaron nutrición parenteral los que recibieron sangre cordón.

Con respecto a los datos antropométricos basales, ninguno de ellos se correlacionó con los días que los pacientes precisaron nutrición parenteral. Se encontró una correlación positiva, casi significativa, entre los días de nutrición parenteral y los de diarrea ($R=0,3$, $R^2=0,08$, $p=0,06$) y de vómitos ($R=0,3$, $R^2=0,09$, $p=0,056$).

Los motivos de retirada de la nutrición parenteral fueron el alta hospitalaria en 30 pacientes (66% de los casos), retirada del catéter venoso en 9 (el 20%) y alimentación oral suficiente en los 7 restantes (14%).

La composición media de la nutrición parenteral preparada fue la siguiente (Tabla 20):

Tabla 20. Composición de la nutrición parenteral según los distintos grupos de edad (valor medio e intervalo de confianza al 95%)

	Kcalorías totales	Kcal no proteicas/gr N	Aminoácidos (gr/kg)	Lípidos (gr/kg)	Hidratos de carbono (gr/kg)
< 1 año	595 kcal (521-669)	180,2 (167-193)	2,6 (2,4-2,8)	2,1 (1,9-2,3)	10,8 (9,3-12,3)
1-4 años	768 (669-867)	157 (145-169)	2,2 (1,9-2,4)	1,2 (1,7-2,3)	10,1 (8,5-11,7)
4-10 años	1245 (1160-1330)	163 (155-170)	1,7 (1,6-1,8)	1,6 (1,5-1,7)	7,9 (7,2-8,6)
>10 años	1500 (1400-1600)	129,4 (116-142)	1,4 (1,3-1,5)	0,9 (0,8-1)	4,7 (3,9-5,5)

Con respecto a las modificaciones y ajustes que precisaron en dicha composición, encontramos:

- Reducción de lípidos (por hipertrigliceridemia) en 9 pacientes (19%) y retirada de los mismos en 7 (15%)
- Ajuste de hidratos de carbono (por hiperglucemia) se realizó en 3 pacientes de los 46, es decir, en el 6,5%.
- Las proteínas se ajustaron en 4 pacientes (8,7%) por insuficiencia renal.
- En 12 casos (26%) fueron necesarios ajustes de los iones incluidos en la nutrición parenteral.

Se cumplió la administración del soporte indicado (al menos del 80% de lo pautado) en 36 de los 46 pacientes (78%), siendo las causas más frecuentes del no cumplimiento la administración de medicaciones y la realización de pruebas complementarias.

4.VARIACIONES EN LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES **DURANTE EL MES POSTRASPLANTE:**

4.A. Glucemia:

No se encontraron diferencias significativas en los valores de glucemia basales y al alta del trasplante, pero sí con respecto a las cifras más altas alcanzadas durante el primer mes. La media de días postrasplante a los que presentaron valores más elevados de glucemia fue 6,60 (4,93-8,26). Durante el primer mes postrasplante el 95% de los pacientes presentaron, al menos en una ocasión, una cifra de glucemia por encima de 126 mg/dl.

4.B. Perfil lipídico:

Al comparar las cifras de colesterol en sangre, no se encontraron tampoco diferencias significativas entre las basales y al mes del trasplante, pero sí con respecto a los valores más altos alcanzados durante el ingreso para el mismo, que de media fue a los 8,5 días (6,4-10,6). Los triglicéridos sí presentaron una elevación significativa de los valores basales a los encontrados al mes del trasplante, al igual que con respecto a las mayores cifras alcanzadas durante el mismo, que se encontraron a los 10,2 días (8,3-12,1).

4.C. Enzimas hepáticas:

Se encontraron diferencias significativas de las cifras de GOT al mes postrasplante, con una elevación máxima de las mismas a los 8,5 días (6,5-10,6). Con respecto a la GPT, se observó una elevación significativa de sus niveles en el primer mes postrasplante, máxima a los 8,5 días (6,5-10,6). La GGT sí presentó una elevación significativa de los

valores al mes del trasplante con respecto a los basales y se encontraron los valores más altos de la misma a los 13,2 días (11,2-15,1).

4.D. Bilirrubina:

Aumentaron de forma significativa las cifras de bilirrubina durante el primer mes postrasplante y las cifras más altas de la misma se observaron a los 9,8 días postrasplante (8,1-11,5).

4.E. Creatinina:

Las cifras de creatinina no presentaron cambios significativos al mes del trasplante, pero sí de los valores basales con respecto a las cifras más altas alcanzadas durante ese primer mes. Estos valores más altos tuvieron lugar a los 7,2 días de media (5,3-9,1).

En la Tabla 21 se muestra la evolución de los valores analíticos durante el trasplante.

Tabla 21. Evolución de los valores analíticos durante el trasplante.

PARÁMETRO	BASAL	MÁXIMO PRIMER MES	DÍA VALOR EXTREMO	AL ALTA/MES
GLUCEMIA (mg/dl)	96,2 (92,5-100)	143 (130-156)**	6,6 (5-8,2)	100 (95,5-104,4)
COLESTEROL (mg/dl)	143,3 (133,3-153,3)	171 (160-182) **	8,5 (6,3-10,6)	150 (139-161)
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	104,3 (89-119,6)	221,6 (187-256,3) **	10,2 (8,3-12)	164,7 (139,2-190) **
GOT (UI/l)	36,8 (32,3-41,3)	156 (9-303)	8,5 (6,5-10,5)	128,2 (30-275,2)*
GPT (UI/l)	44,7 (33,1-56,22)	142,3 (88-196,5) **	8,6 (6,6-10,5)	95,4 (45,4-145,4) *
GGT (UI/l)	53,4 (20-86,7)	181,7 (129-234,4) **	13 (11-15)	139,1 (98-180,2) **
BILIRRUBINA (mg/dl)	0,7 (0,6-0,7)	1,51 (1,2-1,8) **	9,8 (8-11,5)	1 (0,7-1,2) *
CREATININA (mg/dl)	0,4 (0,3-0,4)	0,7 (0,5-0,8) **	7,2 (5,3-9)	0,4 (0,3-0,4)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ con respecto a la basal

5.EVOLUCIÓN CLÍNICA:

5.A. Antropometría:

Datos al alta:

Se recogieron peso y talla al alta de todos los pacientes, pero medición de los pliegues y la circunferencia del brazo, sólo en el 70%.

Tras el trasplante, la media de la Z score de peso de los pacientes fue de 0,12 (-0,17-0,41).

La Z score de la talla fue de media -0,59 (-0,88- -0,3).

El valor de Z del IMC tras el ingreso fue de media 0,45 (0,16-0,74). Al alta había cinco pacientes con valores Z de IMC por encima de 2 desviaciones estándar y uno por debajo de -2, dando una tasa de obesidad del 7,8%. Ninguno de estos pacientes presentó una Z-score de la circunferencia del brazo ni de los pliegues tricipital y subescapular por encima de + 2 SDS al alta.

La Z score media de la circunferencia braquial tras el trasplante, fue de 0,18 (-0,17-0,45), más baja que la basal y casi estadísticamente significativa. En el 7% de los pacientes de los que disponemos de datos, se encontró una Z score de la circunferencia del brazo por debajo de -2 SDS.

El valor Z del pliegue tricipital fue de 0,15 (-0,21-0,51) y el del subescapular de 0,28 (-0,08-0,64). Al alta sólo se encontró un paciente con la Z score del pliegue tricipital por debajo de -2 SDS y ninguno con la del pliegue subescapular.

Antropometría al año del trasplante:

Sólo se recogieron datos de peso y talla al año del trasplante en 33 de los 64 pacientes incluidos en el estudio. De los que no existen datos, en la mayoría de los casos el seguimiento se realizó de forma ambulatoria en sus hospitales de referencia. En 7 pacientes del total consta su fallecimiento previo al año postrasplante.

El valor de medio de Z del peso al año del trasplante fue de -0,20 (-0,76-0,36).

Con respecto a la talla al año postrasplante, la Z score fue de -0,59 (-1- -0,18) y se encontraron valores por debajo de -2 SDS en el 5% de los pacientes de los que disponemos de datos al año del trasplante.

La media del valor Z del índice de masa corporal al año fue de 0,18 (-0,32-0,68). Comparando con los valores basales, el valor Z del IMC cae al año del trasplante un 64%. En 3 de los 35 pacientes se encontró una Z para el IMC por encima de 2 desviaciones estándar y en otros tres, por debajo, lo que supone una tasa de obesidad del 8,5%, al igual que la de desnutrición.

En la Tabla 22 se muestran las medias de los parámetros antropométricos durante el primer año.

Tabla 22. Evolución de las medidas antropométricas durante el primer año:

Parámetro	Basal	Al alta	Al año
Peso (Z-score)	0,23 (-0,06-0,52)	0,12 (-0,17-0,41)	-0,20 (-0,76- -0,36) *
Talla (Z-score)	-0,45 (-0,16- -0,74)	-0,59 (-0,88- -0,3) **	-0,59 (-1- -0,58)
IMC (Z-score)	0,50 (0,23-0,77)	0,45 (0,16-0,74)	0,18 (-0,32-0,68) **

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ con respecto a la basal

De forma global, con respecto al valor del peso (Z-score), existe una correlación muy significativa entre el basal y al alta del trasplante ($R=0,9$, $R^2=0,8$, $p < 0,0001$) y algo menor al año del mismo ($R= 0,7$, $R^2=0,5$, $p < 0,0001$).

Al comparar la talla (Z-score), también se observa una excelente correlación entre la basal y al alta del trasplante ($R= 0,9$, $R^2= 0,9$, $p < 0,0001$), y muy significativa entre la basal y la que presentan al año del trasplante ($R= 0,6$, $R^2= 0,3$, $p < 0,001$).

Al analizar el IMC (Z-score), existe también buena correlación entre el valor basal y al alta del trasplante ($R= 0,9$, $R^2= 0,8$, $p < 0,0001$) y algo menor entre el basal y al año ($R= 0,7$, $R^2= 0,6$, $p < 0,0001$).

5.B. Evolución del estado proteico:

Cifras al alta del trasplante:

La media de la albúmina al alta fue de 3 g/dl (2,9-3,1). Del total de pacientes incluidos, en 53 casos existía una cifra por debajo de 3,5 g/dl. Según este parámetro, había 39 casos en el rango de desnutrición leve, 13 moderada y uno de ellos, grave. Se encontraron diferencias significativas entre los valores de albúmina basales y al alta del trasplante ($p < 0,0001$).

Al evaluar a la prealbúmina, la media al alta fue de 16,3 mg/dl (14,3- 18,3). En función de este parámetro y, aunque no se determinó en 13 de los pacientes, 37 pacientes cumplían criterios de desnutrición (46% del total determinado), 11 de ellos moderada y 26 leve. No hubo diferencias significativas en las cifras de prealbúmina basales y al alta del trasplante.

La media del valor de transferrina al alta fue de 165,5 mg/dl (144-187), aunque este dato es poco valorable pues sólo está determinado en 13 de

los pacientes (el 20%). Del total de pacientes en los que se recoge este valor, cumplían criterios de desnutrición con respecto al mismo, el 77% (4 de ellos leve y 6, moderada).

Evolución a los 3 meses:

La cifra media de albúmina fue de 3,4 g/dl (3,3-3,6). En este momento se dispone de datos de 50 de los 64 pacientes y, de ellos, el 42% presenta valores en rango de desnutrición, leve en 16, moderada en 6 y grave en uno de los pacientes.

El valor medio de prealbúmina a los 3 meses fue de 16,7 mg/dl (13,9-19,5). Aunque sólo hay datos del 56% de los pacientes, el 69% de ellos presenta cifras con criterios de desnutrición, siendo leve en 17 y moderada en 8 pacientes.

Al analizar la transferrina en este momento, la media fue de 164,4 mg/dl (147,5-181,3) de los valores recogidos, que suponen el 42% de los pacientes. De estos, el 70% se encuentra en rango de desnutrición con respecto a dicho valor, siendo leve en 4 pacientes, moderada en 14 y grave en uno de ellos.

Valores proteicos a los 6 meses:

Se dispone de valores de albúmina en este periodo en 48 de los 64 pacientes (75% de los mismos) siendo la media en ellos de 3,5 g/dl (3,4-3,6). En el 33% de los casos los valores están en rango de desnutrición, leve en 13 y moderada en 3 de los pacientes.

La prealbúmina se recogió en 21 pacientes (33% del total) con un valor medio de 16,4 mg/dl (13,7-19,1). De estos, el 71% de los valores cumplen criterios de desnutrición, 12 de ellos leve y 3 moderada.

Con respecto a la transferrina, sólo se dispone de datos de 15 pacientes (23%) y el valor medio es de 172,8 mg/dl (148,7-196,8). De ellos, el 73% están en rango de desnutrición, siendo leve en 5 y moderada en 6 de los pacientes.

Valores recogidos al año del trasplante:

Se dispone de valores de albúmina al año en 43 pacientes (67% del total), con una media de 3,6 g/dl (3,5-3,8) y en rango de desnutrición en el 21% de los mismos, siendo leve en 6 pacientes, moderada en 2 y grave en uno de ellos.

Al estudiar la prealbúmina, hay datos al año postrasplante en 15 pacientes que suponen un 23% del total y el valor medio es de 17,5 mg/dl (14-21). En el 60% de los que se dispone de datos, los valores se encuentran en rango de desnutrición, siendo leve en 7 y moderada en 2 de los pacientes.

La transferrina al año del trasplante presentó un valor medio de 189,3 mg/dl (146,2-232,5) en los 8 pacientes de los que se dispone de datos (12% del total) y en 5 de ellos los valores se encuentran en rango de desnutrición, leve en 2 y moderada en 3 de ellos.

Análisis global de la evolución del estado proteico:

Tabla 23. Evolución del estado proteico.

	Albúmina (g/dl)		Prealbúmina (mg/dl)		Transferrina (mg/dl)	
	N	Valor	N	Valor	N	Valor
Basal	64	3,5(3,4-3,6)	64	18,2(16,3-20,2)	58	197,4(184,8-210)
Al alta	64	3(2,9-3,1) *	51	16,3(14,3-18,3)	14	165,5(144-187) *
3 meses	55	3,4(3,3-3,6)	36	16,7(13,9-19,5)	27	164,4(147,5-181,3) *

6 meses	48	3,5(3,4-3,6)	21	16,4(13,7-19,1)	15	172,8(148,7-196,8) *
Al año	43	3,6(3,5-3,8)	15	17,5(14-21)	8	189,3(146,2-232,5)

* $p < 0,05$ con respecto a la basal.

- El efecto global del trasplante sobre las cifras de albúmina durante el primer año, es significativo ($p < 0,001$, ANOVA de medidas repetidas) y se observaron las cifras más bajas de dicho parámetro al alta del trasplante. (Ver tabla 23).
- Con respecto a la prealbúmina no se encontró significación estadística del efecto global del trasplante sobre sus valores (ANOVA de medidas repetidas), ni tampoco al comparar con la basal mediante t-Student pareada. (Ver tabla 23).
- No fue tampoco significativo el efecto del trasplante de forma global sobre la transferrina durante el primer año (ANOVA de medidas repetidas), pero sí se observaron diferencias significativas entre las cifras basales y las encontradas al mes, a los 3 y a los 6 meses (ver tabla 23).

En la Tabla 24 se muestra el porcentaje de pacientes con parámetros bioquímicos de desnutrición durante el periodo analizado.

Tabla 24. Pacientes con criterios de desnutrición según los valores proteicos:

% desnutridos Parámetro	Basal	Al alta	3 meses	6 meses	12 meses
Albúmina	39%	82%	42%	33%	21%
Prealbúmina	59%	72%	69%	71%	60%
Transferrina	51%	77%	70%	73%	62%

Se realiza χ^2 objetivando diferencias significativas entre los valores de albúmina basales y al alta.

5.C. Otros parámetros analíticos y su evolución:

Al realizar un análisis de ANOVA de medidas repetidas, se observa que el efecto global del trasplante influye de forma significativa sobre las cifras de glucemia ($p < 0,0001$). Por otra parte se realizó un análisis de t-Student pareado que comparaba la cifra de glucemia basal con la glucemia al mes, a los 3, 6 y 12 meses sin encontrar diferencias significativas (ver Tabla 25).

Con respecto a los valores de colesterol total también fue significativo el efecto global del trasplante ($p 0,0004$) y se observaron las cifras más elevadas del mismo al año. Al realizar un análisis de t-Student de medidas pareadas, se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y a los 3,6 y 12 meses (ver Tabla 25).

Al analizar las cifras de triglicéridos, también se encuentra una influencia significativa del trasplante de forma global sobre dichos niveles ($P 0,0128$). Tras hacer un análisis de t-Student se observaron diferencias significativas entre las cifras basales y al mes y a los 3 meses del trasplante (ver Tabla 25).

Los niveles de las enzimas hepáticas también se ven influidos de forma significativa por el trasplante, encontrando una mayor elevación de las mismas al mes del mismo ($p 0,0002$ para GOT y $p < 0,0001$ para GPT). Se encontraron diferencias significativas entre las cifras de GOT y GPT al mes y a los 3 meses con respecto a las basales (ver Tabla 25).

También al mes del trasplante se produce la mayor elevación de los valores de GGT y bilirrubina total durante el primer año. El efecto del trasplante sobre estos dos parámetros también es significativo ($p < 0,0001$ para GGT y bilirrubina total). Se realizó un análisis de t-Student para medidas pareadas y se encontraron diferencias significativas entre las cifras basales de GGT y

al mes, 3 y 6 meses y de las cifras de bilirrubina al mes con respecto a las basales (ver Tabla 25).

Si se analizan las cifras de creatinina, también el trasplante influye de forma significativa sobre las mismas ($p < 0,0001$), pero en este caso, los valores más elevados se encuentran al año del mismo. Al realizar t-Student para datos pareados se encontraron diferencias significativas de los valores al año con respecto a los basales (ver Tabla 25).

TABLA 25. Evolución de los parámetros bioquímicos en el año postrasplante:

	GLUCEMIA (mg/dl)	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	CREATININA (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)
BASAL	96,2 (92,5-100)	143,3 (133,3-153,3)	104,3 (89-119,7)	0,43 (0,4-0,47)	36,8 (32,3-41,3)	44,7 (33-56,4)	53,4 (20-86,7)	0,7 (0,63-0,77)
AL MES	100,1 (95,7-104,5)	150 (139-161)	164,7 (139,2-190,2) *	0,43 (0,38-0,5)	128,2 (30-275,2) *	95,5 (45,5-145,5) *	139,1 (97-7-180,4) *	1 (0,7-1,3) *
3 MESES	100 (90,8-109,2)	162,4 (148-176,7) *	155 (113-197) *	0,47 (0,42-0,52)	44,7 (39,4-50)	62,4 (44-81) *	145 (68-222) *	0,8 (0,6-1)
6 MESES	95,7 (89-102,5)	153,4 (142-165) *	122 (72,6-171,4)	0,47 (0,42-0,52)	45,4 (35,2-55,6)	60 (38,4-81,5)	77,4 (38,2-116,6) *	0,6 (0,52-0,68)
12 MESES	90 (87-93)	182 (151-212) *	92,2 (57,2-127,2)	0,5 (0,44-0,56) *	40,5 (32,3-48,7)	52,3 (33-71,5)	68,2 (29-107,4)	0,7 (0,57-0,83)

* p < 0,05

5.D. Enfermedad injerto contra huésped (EICH) y sus complicaciones analíticas:

Repercusión hepática:

Se compararon las cifras de GGT en los pacientes que presentaron EICH agudo y los que no lo hicieron. Se observaron cifras más elevadas de GGT en todos los momentos estudiados (al mes, a los 3, 6 y 12 meses del trasplante), pero sin diferencias significativas. Tampoco fueron significativas las diferencias halladas en los valores de bilirrubina total, GOT y GPT en los dos grupos de pacientes.

Con respecto a la enfermedad injerto contra huésped crónica, sí se encontró un aumento significativo de los valores de GGT a los 6 ($p < 0,05$) y a los 12 meses ($p < 0,01$) en aquellos que presentaron dicha alteración con respecto a los que no la presentaron. También tuvieron cifras de bilirrubina total significativamente más altas a los 6 meses del trasplante ($p < 0,05$) los pacientes que presentaron EICH crónica que los que no lo hicieron. Estas diferencias no fueron significativas al analizar los datos en función del grado de EICH.

No se encontraron diferencias significativas en las cifras de GOT y GPT durante el primer año entre los pacientes que sufrieron EICH crónico y los que no lo hicieron.

Al analizar los valores analíticos según el órgano afectado principalmente por la EICH, se encontraron cifras significativamente mayores de GGT a los 3 meses ($p < 0,05$) en aquellos con afectación principalmente hepática, que en aquellos con afectación cutánea. No se observaron diferencias significativas a nivel del resto de parámetros de función hepática.

Afectación del perfil lipídico:

Se observó que los pacientes que sufrieron EICH tanto agudo como crónico, presentaron valores significativamente mayores de colesterol total al año que los que no lo sufrieron ($p < 0,05$).

Con respecto a las cifras de triglicéridos, se encontró un aumento significativo a los 6 meses en los que presentaron EICH crónico ($p < 0,01$) y a los 3 y 6 meses en los que lo tuvieron agudo ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas al mes del trasplante en los que presentaron EICH agudo con respecto a los que no lo hicieron.

No se encontraron diferencias significativas en las cifras de colesterol total ni de triglicéridos en función del grado de severidad del EICH.

Efecto sobre la glucemia:

Se encontró un aumento significativo de las cifras de glucemia a los 6 meses tanto en los pacientes que presentaron EICH agudo como en aquellos que lo tuvieron crónico. No se encontraron diferencias significativas en los valores de glucemia en función del grado de EICH.

6.EFECTOS SECUNDARIOS DEL SOPORTE NUTRICIONAL:

6.A. Soporte enteral:

No se registró un aumento de los vómitos ni otras complicaciones directamente relacionadas con la administración de soporte enteral.

6.B. Nutrición parenteral:

Desde el punto de vista infeccioso, no se encontró relación significativa entre los días de fiebre o la presencia de bacteriemia confirmada, con la administración o no de nutrición parenteral ni la duración de la misma.

Con respecto a las complicaciones trombóticas, sólo se produjeron en el 15% de los casos, y no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que sí las presentaron y los que no lo hicieron.

7.MORTALIDAD:

La tasa de mortalidad durante el primer año postrasplante fue del 14%.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad según el Z score de IMC basal ni al alta del trasplante, ni tampoco en función del Z score de la circunferencia del brazo, del pliegue tricipital ni del subescapular. Tampoco se encontraron diferencias significativas en función de la enfermedad, el tipo de trasplante ni la fuente del mismo. Tampoco fueron significativas las diferencias en la tasa de mortalidad según la presencia de bacteriemia, complicaciones tromboticas o días de fiebre durante el trasplante.

Con respecto a los días de vómitos, diarrea o mucositis, tampoco se asociaron a diferencias en las tasas de mortalidad durante el primer año, lo mismo que ocurrió con la presencia y el grado de EICH agudo y crónico.

Al estudiar la tasa de mortalidad en el primer año en relación con diferentes parámetros analíticos al alta del trasplante, no se encontraron tampoco diferencias significativas con respecto al perfil lipídico, las transaminasas, la glucemia, ni las proteínas séricas analizadas.

V. DISCUSIÓN:

1.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS Y DE SU PATOLOGÍA:

Las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio son comparables a las descritas en la literatura.

La indicación más frecuente de trasplante de progenitores hematopoyéticos son las leucemias agudas (con un porcentaje del 44% del total), según reflejan estudios realizados en la región del Mediterráneo del Este y publicados en 2011 ²³⁴. En nuestros pacientes, también fue esa la más frecuente, suponiendo un 35% de los casos.

El tipo de trasplante más utilizado en nuestra serie fue el alogénico (un 68% de los casos), al igual que lo referido en la literatura. En este sentido, la fuente empleada en la mayoría de las ocasiones fue la sangre periférica (en el 81%), como lo reportado por otros autores (en los que esta fuente supone un 63%)²³⁴.

2.VALORACIÓN NUTRICIONAL BASAL (ANTROPOMETRÍA Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS):

La valoración nutricional de cada paciente incluido en el estudio se efectuó previa al inicio del acondicionamiento del trasplante, para evitar la influencia que dicho procedimiento terapéutico pudiera ejercer sobre el estado nutricional. De esta forma, se siguieron las pautas habituales descritas previamente y comprendió una historia clínica detallada con exploración física, antropometría con medición de pliegues cutáneos y circunferencia del brazo y realización de calorimetría indirecta. ^{68-72, 285}.

En los estudios publicados sobre desnutrición en pacientes oncológicos no existe consenso sobre cómo determinar el estado nutricional. Una valoración basada en el peso y la talla no sería adecuada en aquellos casos en los que existen grandes masas tumorales que suponen un importante porcentaje del peso^{127-130, 286}. Por ello, se incluyó la medición de pliegues cutáneos y de la circunferencia del brazo, consiguiendo así una mejor aproximación al estado nutricional real de los pacientes.

Por otra parte, se utilizó la puntuación Z (Z-Score o SDS) de los valores antropométricos para permitir así comparar el estado nutricional entre niños de diferente edad y sexo²⁸.

Como patrones de referencia se emplearon las curvas de la OMS publicadas en 2006 ya que recogen datos de niños de diferentes orígenes y con buen estado de salud y alimentación, siendo mucho más fiables que los estudios locales y las de 2007 para niños mayores de 10 años, junto a las de Frisncho para valorar circunferencia del brazo y pliegues. El uso de tablas locales en esta edad llevaría a sobreestimar la desnutrición e infraestimar la obesidad debido a la situación de la población española de la que parte^{32, 83-85}.

Según datos publicados, la incidencia de desnutrición en pacientes oncológicos oscila entre el 15 y el 40% en el momento del diagnóstico y aumenta hasta el 80-90% en los casos de enfermedad avanzada^{125, 132-134}. En nuestro estudio, el valor Z-Score del índice de masa corporal sólo fue menor de -2 en un paciente en el momento basal, lo que supone una tasa de desnutrición aguda del 1,5%. Es llamativo, en cambio, que si analizamos la Z-score de la talla basal, encontramos 6 pacientes con valores por debajo de -2 SDS, lo que supone una tasa de desnutrición crónica del 9%. No encontramos ningún paciente con valores basales de Z de circunferencia del brazo de -2 SDS y sólo uno con el Z-score de los pliegues tricipital y bicipital por debajo de -2 SDS.

En cuanto a la obesidad en pacientes oncológicos, diversos estudios publicados ponen de manifiesto el aumento de la incidencia de la misma con respecto a la población general, fundamentalmente en adultos que presentaron procesos oncológicos en la infancia. Se han encontrado tasas de obesidad de entre el 11 y el 56% según las distintas publicaciones consultadas¹⁶⁰⁻¹⁶². En nuestro estudio, la tasa de obesidad previa al trasplante fue del 11% según los valores Z score del IMC que no discriminan la composición corporal. Si atendemos a la Z score del pliegue tricipital, tres de los pacientes presentaban un valor basal de z score de pliegues superior a 2 SDS, lo que indica un aumento de la masa grasa.

Además, se realizó un estudio bioquímico con el fin de intentar determinar diferencias subclínicas en el estado nutricional de una forma objetiva y cuantitativa y de valorar la respuesta al tratamiento nutricional. No obstante, como método de valoración

nutricional tienen limitaciones de su sensibilidad y especificidad debido a que sus niveles dependen de diversos factores, como la presencia de infección e inflamación, alteraciones hepáticas, renales, digestivas o determinados estados carenciales. Las proteínas sanguíneas más empleadas con este fin son la albúmina, la prealbúmina y la transferrina, todas ellas determinadas en nuestros pacientes de forma basal y seriada durante el primer año postrasplante¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

La albúmina tiene una vida media larga, de unos 18 días, por lo que no es un indicador sensible ni específico de desnutrición aguda. Lo que sí se sabe es que concentraciones bajas de la misma se asocian a un aumento de la morbimortalidad, probablemente como consecuencia de las propias alteraciones que dan lugar a esa hipoalbuminemia^{105, 108, 109}. Los valores basales de albúmina sérica en nuestro estudio fueron inferiores a la normalidad en el 39% de los casos, aunque la mayoría de ellos (el 92%) se encontraba en niveles de desnutrición leve. En un estudio previo de nuestro grupo se observó que todos los pacientes tenían niveles basales de albúmina dentro de la normalidad²⁸⁷. La cifra media basal de este parámetro fue de 3,5 g/dl (3,4 a 3,6), por debajo de la encontrada en nuestra serie anterior que fue de 4,15 g/dl²⁸⁷, así como de las encontradas en los trabajos de Mulder²⁶³ en adultos y Uderzo²⁸⁸ en niños. No hemos encontrado una causa aparente de esta disminución de la media ya que este parámetro es un buen marcador de estrés catabólico o infección^{108, 109}, situaciones que no presentaban nuestros pacientes en el momento basal, aunque no podemos descartar que se debiera a la administración de quimioterapia por su proceso basal en un periodo de tiempo relativamente corto antes de realizar el acondicionamiento.

La prealbúmina tiene una vida media corta, de 2 días, lo que la convierte en un buen marcador de disminución aguda de proteínas y de respuesta al tratamiento nutricional^{105, 107, 110, 111}. Según los valores basales encontrados en nuestro estudio, encontramos un 60% de pacientes que cumplían criterios de desnutrición, siendo ésta leve en casi todos ellos (en el 93%) y grave en ninguno. Estas cifras son similares a las encontradas en nuestra serie anterior²⁸⁷ y a las del trabajo de Uderzo²⁸⁸. Niveles bajos de prealbúmina en niños con cáncer se han relacionado con enfermedad activa, que no es el caso de nuestros pacientes ya que la mayoría están en remisión clínica, aunque sí puede ser por disminución de la ingesta en relación a sus necesidades^{105, 107}.

La transferrina posee una vida media de 8-9 días y se correlaciona mejor que la albúmina con la desnutrición proteica aguda. Sus niveles aumentan en respuesta a las infecciones y al déficit de hierro^{105, 110}. En nuestros pacientes se encontraron niveles basales disminuidos en el 51% de los casos, al igual que en nuestra serie previa²⁸⁷, y podría estar en relación con sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas¹¹⁰. Las cifras medias basales en nuestra serie son similares a las descritas por Weisdorf ²⁵².

En definitiva, según el estado proteico basal de los pacientes incluidos en nuestro estudio, el 85% cumplían criterios de desnutrición al tener alterado el valor de alguna de estas tres proteínas. Esto contrasta con los datos relativos al IMC, ya que sólo en el 1,5% de los pacientes estaba dentro del rango de desnutrición. El 15% de los pacientes que presentaban valores normales de proteínas basales, también tenían un IMC normal.

Por todo ello, pensamos que, efectivamente, no hay un método o medida ideal que aislada, permita determinar el estado nutricional de un individuo. Así pues, para la mejor evaluación del estado nutricional deberían complementarse los datos bioquímicos con los antropométricos.

Con respecto a otros valores bioquímicos, la mayoría de los parámetros se encontraron dentro de la normalidad. Esto apoya así el hecho de que el estado basal y nutricional de los pacientes del estudio, también eran normales. Se encontraron alteraciones basales de la glucemia, la función hepática y renal en menos del 10% de los pacientes y del perfil lipídico en menos del 20%.

3.EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA TRAS EL TRASPLANTE:

Al tratarse de un periodo corto de tiempo, no se encontraron diferencias en los valores de la talla de los pacientes durante el ingreso del trasplante.

Con respecto al IMC, se encontró una tasa de obesidad del 8%, algo menor a la basal, y un paciente con desnutrición moderada, al igual que en los resultados previos al trasplante. Según estos datos, el 90% de nuestros pacientes presentaban un adecuado estado nutricional al alta del trasplante desde el punto de vista antropométrico. Es posible que este aparente adecuado estado nutricional no lo sea y que presenten

alteraciones de la composición corporal que no se han podido objetivar de forma adecuada al no aplicar técnicas como la bioimpedanciometría¹⁰¹ o la absorciometría¹⁰². En un intento de aproximación a conocer el componente graso y magro de los pacientes, analizamos los datos de los que disponemos de la medida de los pliegues y de la circunferencia del brazo. Observamos una importante disminución del pliegue tricipital, que fue casi significativo, así como de la circunferencia del brazo, siendo el pliegue subescapular el que menos varió durante el ingreso. Esto nos indica que durante el mes postrasplante, el principal cambio que se produjo en la composición corporal fue la disminución de la masa grasa, reflejado por el pliegue tricipital, pero también disminuyó la masa magra, aunque en menor medida, según nos indica la circunferencia del brazo.

En el seguimiento postrasplante encontramos una disminución significativa del valor Z-score del IMC al año con respecto a la basal, pero con una menor tasa de obesidad, que resultó similar a la encontrada al alta tras el mismo (8,5%) aunque mayor de desnutrición (un 10%). Estos resultados están limitados por el escaso número de pacientes de los que disponemos de antropometría al año del trasplante, tan sólo de un 54% de los incluidos en nuestro estudio. Quizá, los pacientes fallecidos en este primer año (un 14%) presentaron mayores complicaciones y peor estado nutricional que los que sobrevivieron.

La buena correlación encontrada entre los valores basales de Z-score del IMC y los mismos al alta y al año del trasplante, así como los Z-score del peso y de la talla, es un dato a favor de la eficacia del soporte nutricional empleado en nuestra serie en la mayoría de los casos^{248, 249}, aunque el estudio de la composición corporal nos ayudaría a saber si ésta fue adecuada al final del tratamiento^{37, 100}. Desgraciadamente no tenemos datos de la circunferencia del brazo y pliegues al año del trasplante que nos podrían ayudar a comprender algo la evolución.

Aunque los datos de los que disponemos al año del trasplante son escasos para poder obtener resultados significativos, la disminución del IMC aproximadamente un 64% con respecto al basal, puede ser consecuencia de diversos factores como el desarrollo de complicaciones relacionadas con el trasplante (infecciones, enfermedad injerto contra huésped y hay que tener en cuenta también, que los pacientes dados de alta

tras el trasplante, dejan de estar sometidos a un estricto control y valoración nutricional, lo que hace que ya sólo podamos intervenir de forma mucho menos activa en el mantenimiento de un adecuado estado nutricional mediante la prescripción de una dieta adecuada. En nuestra experiencia, la alimentación de la mayoría de nuestros pacientes es poco saludable, en muchas ocasiones insuficiente y caprichosa, así como su estilo de vida, con escaso ejercicio físico, lo que hace que se produzca una disminución de la masa muscular y por tanto del peso.

Por todo esto, sería importante considerar la posibilidad de realizar un estudio de composición corporal basal en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y evaluar posteriormente los cambios producidos, junto a un análisis de la ingesta.

4.EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS TRAS EL TRASPLANTE:

Con el fin de encontrar algún parámetro que aporte información objetiva acerca del estado nutricional al año postrasplante, también podemos analizar los valores de las diferentes proteínas recogidos en nuestro estudio. No se encontraron diferencias significativas de los valores de albúmina, prealbúmina ni transferrina al año del trasplante con respecto a los basales. Este dato también apoya el hecho de que el tratamiento nutricional administrado a nuestros pacientes fue eficaz a largo plazo; sin embargo, sí hubo, un descenso significativo en los valores de transferrina a los 3 y 6 meses con respecto a los basales, pero que se igualaron a los previos al trasplante al año del mismo ^{105, 107}.

Atendiendo al estado proteico de los pacientes de nuestra muestra, podemos tratar de cuantificar el grado de desnutrición que presentaron durante el primer año tras el trasplante. Los resultados en cuanto a los niveles de albúmina, prealbúmina y transferrina son distintos a los antropométricos. Así encontramos tasas de desnutrición del 21% con respecto a la albúmina al año y del 60 y el 62% con respecto a la prealbúmina y la transferrina respectivamente. Llama la atención el hecho de que

las cifras de albúmina al año se encuentren dentro de límites normales en muchos más pacientes que las de transferrina y prealbúmina, a pesar de poseer una vida media mucho más larga. La influencia de múltiples factores en los niveles plasmáticos de estas proteínas puede ser la causa de estas diferencias tales como las infecciones, tan frecuentes en estos pacientes, la enfermedad injerto contra huésped, la disminución de la ingesta y otras complicaciones, como el estado basal de sobrecarga de hierro que tienen debido a las transfusiones repetidas previas y posteriores al trasplante ^{105, 107, 109, 110}.

Atendiendo a otros parámetros analíticos, en algún momento del ingreso postrasplante se observaron elevaciones significativas de las cifras de glucemia, colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT), bilirrubina total y creatinina. No hay referencias a este aspecto en la literatura, pero en el 95% de los pacientes de nuestra muestra, las mayores alteraciones analíticas se produjeron entre los días 5 y 15. Esto podría ser útil para realizar una vigilancia más estrecha durante esos días y tener un especial cuidado principalmente en la prescripción de nutrición parenteral para ajustarla lo máximo posible a las necesidades individuales de cada paciente y ciclarla en el caso de alteración hepática.

En cuanto a los triglicéridos existe un aumento importante en el primer mes del trasplante, precisando la retirada o suspensión del aporte lipídico en un porcentaje muy importante de los pacientes. Para ajustar el aporte calórico en estos casos se reformula la nutrición parenteral aumentando el aporte de glucosa. Aunque se han usado soluciones lipídicas MCT/LCT con las que la hipertrigliceridemia es menos usual que con otro tipo de soluciones, sigue siendo muy frecuente. Pese a no haber estudios en este tipo de pacientes la prescripción de una solución con $\omega 3$ podría permitir mantener el aporte graso al disminuir la hipertrigliceridemia regulando la expresión de genes lipogénicos a través de la vía mediada por PPAR en los hepatocitos y reduciendo la lipogénesis hepática de novo. Además, estos ácidos grasos $\omega 3$ actuarían sobre otros receptores implicados en el metabolismo de ácidos biliares y de los carbohidratos que podrían tener un efecto beneficioso a nivel hepático y, por último, podrían tener un efecto antiinflamatorio e inmunorregulador²⁸⁹⁻²⁹². Al alta del trasplante encontramos elevaciones significativas de los valores de GOT, GPT, GGT, bilirrubina y triglicéridos,

con respecto a los basales, que quizá podrían también mejorar si se prescribiese una solución con $\omega 3$ en la nutrición parenteral. Estas elevaciones son debidas al efecto global del trasplante sobre dichos parámetros, independientemente de la presencia o no de EICH o el tipo de soporte nutricional empleado.

En la evolución de dichos parámetros a medio y largo plazo, se observaron elevaciones significativas de las cifras de colesterol en todos los momentos estudiados hasta el año postrasplante, y de enzimas hepáticas y triglicéridos a los 3 meses. La creatinina se encontró elevada de forma significativa al año del trasplante, pero no en las determinaciones realizadas hasta ese momento.

A la vista de todo esto y, a pesar de la aparente eficacia del soporte nutricional administrado a nuestros pacientes, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento agresivo en el que confluyen muchos factores y posibles complicaciones con consecuencias a corto, medio y largo plazo, sobre la salud de los pacientes, como veremos más adelante ^{225, 226, 229-231}.

5.SOPORTE NUTRICIONAL Y CÁLCULO DE LAS NECESIDADES:

Para calcular el gasto energético basal es preciso conocer la composición corporal, ya que éste depende de la composición corporal y de la masa celular que varía mucho entre pacientes obesos y desnutridos. A nuestro entender, lo más correcto es medir el gasto energético basal mediante calorimetría indirecta, por lo que se realizó previa al trasplante, permitiendo realizar un soporte nutricional ajustado a cada sujeto y en cada situación. Como se ha comentado previamente, la composición corporal varía con la dieta, el ejercicio o la enfermedad y, así también, lo hace el gasto energético. Por todo ello sería interesante realizar una nueva calorimetría indirecta al alta del trasplante y posteriormente que nos permitiera conocer las necesidades verdaderas de nutrientes de estos pacientes y ver la relación con los cambios de composición corporal que pudieran presentar ¹¹⁷⁻¹²¹.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban, en el estudio calorimétrico basal, normometabolismo en el 67% de los casos, hipermetabolismo en el 25% e hipometabolismo en el 8% restante. Teniendo en cuenta el resultado de las

calorimetrías y considerando las circunstancias del procedimiento terapéutico (encamamiento prolongado sin ejercicio físico) y de los pacientes y las referencias en la literatura, se aplicó un factor de estrés del 1,1-1,2 para vía intravenosa y 1,4 para vía oral o enteral para calcular las necesidades y se planteó el tratamiento nutricional más adecuado en cada caso^{248, 250, 252, 253, 256, 262, 263, 267}, para evitar la sobrealimentación y sus complicaciones bioquímicas por vía parenteral y para favorecer la tolerancia digestiva y evitar los vómitos por vía enteral.

6.ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL:

Debe plantearse en cada paciente el tipo de intervención nutricional más apropiada con el menor riesgo posible¹³⁶. De esta forma, estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos demuestran la eficacia del soporte nutricional intensivo para disminuir el tiempo de recuperación y mitigar los efectos de la quimioterapia. Dado que la nutrición parenteral se asocia a un mayor número de complicaciones y un coste más elevado, se valoró en cada caso y de forma individual, el tipo de intervención nutricional más adecuado^{250-252, 257, 293}. En nuestra serie se administró nutrición parenteral al 72% de los pacientes y un 70% del total precisaron algún tipo de suplemento enteral.

Los pacientes que recibieron suplementos de nutrición enteral lo hicieron con el fin de disminuir los días de nutrición parenteral y de mantener el trofismo de la mucosa intestinal. Como ya describió Mulder²⁶³, en la mayoría de estos pacientes no es posible la administración de sus requerimientos energéticos por vía enteral exclusiva.

En el caso de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, que reciben altas dosis de quimioterapia y radioterapia, el daño intestinal puede ser tan severo, que con frecuencia es necesario este tipo de suplementos^{136, 268-270}. En los pacientes de nuestra serie se observó que los días que presentaban vómitos y/o mucositis, influían de forma significativa en la necesidad o no de soporte parenteral. Así, el número de días que presentaron vómitos explicaba el 15% de la necesidad de nutrición parenteral y el de mucositis, el 22%. Por otra parte, no se encontró relación entre los datos antropométricos basales y la necesidad o no de nutrición parenteral,

probablemente debido a que la mayoría de los pacientes presentaban un adecuado estado nutricional desde el punto de vista antropométrico. En consecuencia, la indicación o no de soporte nutricional por vía parenteral dependió principalmente de la posibilidad de tolerar aportes adecuados y suficientes por vía enteral.

La duración media de la nutrición parenteral en nuestros pacientes fue de 15 días (con un rango de 5 a 50 días), inferior a la descrita en la literatura (Weisdorf 35 días ²⁵² y Uderzo, 27 días ²⁸⁸) y al de nuestra serie previa de 1995²⁸⁷, que fue de 26 días (rango 15 a 37 días). Este hecho, probablemente, es debido a la mejora en el control de las complicaciones postrasplante de estos pacientes, que permite dar altas más precoces, suspendiendo así la nutrición parenteral. Como hemos señalado, la causa más frecuente de retirada de la nutrición parenteral en nuestros pacientes fue el alta hospitalaria.

Precisaron nutrición parenteral durante más días los pacientes sometidos a trasplante alogénico no emparentado con HLA no idéntico, que los que lo recibieron haploidéntico. Lo mismo ocurrió con los que recibieron sangre de cordón, que precisaron más días de nutrición parenteral que los que recibieron sangre periférica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. Los trasplantes de sangre de cordón se asocian a un injerto más lento que los de sangre periférica^{207, 208}, lo que podría justificar esta mayor duración de la nutrición parenteral. Por otro lado, los de sangre periférica se asocian a un mayor riesgo de EICH²⁰⁴, lo que nos haría pensar en una mayor necesidad de nutrición parenteral y más prolongada, que en los pacientes que no presentan este tipo de complicaciones. Sea como fuere, al analizar los distintos tipos de trasplante el número de pacientes de cada grupo es demasiado pequeño como para poder extrapolar conclusiones. Quizás, aumentando el tamaño muestral, pudiéramos encontrar diferencias significativas.

Sorprendentemente, no encontramos diferencias en la duración de la nutrición parenteral en función de los parámetros antropométricos basales, probablemente porque el estado nutricional basal de nuestros pacientes era bueno en casi todos los pacientes analizados. Las tasas de desnutrición en pacientes con patología tumoral son elevadas en las series publicadas, pero con cifras muy variables (entre el 15 y el 40% al diagnóstico y hasta 90% en enfermedad avanzada)^{125, 134}, así como las de obesidad

(entre el 14 y el 56%, según la serie, el tipo de tumor y de tratamiento^{161, 162}). En estos casos, el estado nutricional basal probablemente influirá en la necesidad de nutrición parenteral y la duración de la misma^{125, 132}.

El motivo más frecuente de finalización de la nutrición parenteral en nuestros pacientes, fue el alta hospitalaria, seguida de la retirada del catéter venoso central y de la ingesta oral suficiente. Es llamativo que una de las principales indicaciones de administrar nutrición parenteral sea la indicación menos frecuente de suspenderla^{269, 270}, quizá también por el adecuado estado nutricional basal de los pacientes de nuestra serie y las escasas complicaciones que presentaron.

Se cumplió la administración de lo pautado en el 78% de los pacientes, tasa superior a la de nuestra serie de 1995 que fue del 74%²⁸⁷, pero más baja que las de Weisdorf²⁵² (que administra la totalidad) y Uderzo²⁸⁸ (el 84%).

7.INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL CURSO CLÍNICO DEL TRASPLANTE Y EL SOPORTE EMPLEADO:

Aunque parece evidente que el estado nutricional de los pacientes con cáncer influye en la evolución y en las complicaciones de los tratamientos frente al mismo^{151, 152}, existen otros muchos factores que condicionan el pronóstico de estos enfermos^{124, 294}. Como referimos antes, el estado nutricional de los pacientes de nuestra serie fue adecuado desde el punto de vista antropométrico en el 90% de los casos. Atendiendo a dicha antropometría y, más concretamente al valor Z del IMC, observamos que no hubo diferencias significativas en la mortalidad en función de este parámetro ni tampoco en función del Z score de la circunferencia del brazo ni de los pliegues. Quizá el no haber encontrado diferencias a este respecto se deba al escaso número de pacientes.

La desnutrición da lugar a una serie de mecanismos adaptativos con diferentes consecuencias para el organismo, como alteraciones de la respuesta inmune. Todo esto puede dar lugar a la aparición de infecciones, a lo que se suma el tratamiento quimioterápico empleado en los pacientes con cáncer y la neutropenia³⁴. En nuestra

serie no hubo diferencias significativas entre las complicaciones infecciosas recogidas, es decir, en la existencia de bacteriemia y fiebre, en relación con el Z score del IMC basal, probablemente porque casi todos presentaban valores normales del mismo. Es bien sabido que la afectación gastrointestinal es una de las principales complicaciones de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y se asocia a una importante morbi-mortalidad. Así se observa en los estudios de Lee y de Barker, de 2008 y 2005 respectivamente ^{225, 226}. En nuestra serie esta afectación no condicionó diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad durante el primer año, en función de los días de vómitos, diarrea o mucositis.

8.EFECTOS SECUNDARIOS DERIVADOS DEL TRASPLANTE:

Las complicaciones asociadas directamente al tratamiento mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden ser múltiples y de diferente intensidad. Las principales son secundarias a la toxicidad de los tratamientos, las infecciones intercurrentes, la enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico, que puede afectar principalmente a la piel, el hígado y el tracto digestivo, como ya hemos señalado. Los síntomas dependerán de esta afectación y de otros factores que tratamos de analizar²²⁹⁻²³¹.

La afectación digestiva es frecuente que curse con vómitos y diarrea, aspectos que ya hemos analizado en nuestra serie²²⁵.

Con respecto a las consecuencias a nivel hepático de los pacientes de nuestro estudio, no se encontraron alteraciones significativas asociadas al EICH agudo. Sí se observó una elevación significativa de las cifras de GGT a los 6 y 12 meses y de bilirrubina total a los 6 meses del trasplante en los pacientes con EICH crónico, independientemente del grado del mismo. Es llamativo que los niveles de GOT y GPT no se vieran influidos por la presencia o no de EICH, quizá porque en la mayoría de los pacientes se observó una elevación significativa de los mismos como consecuencia del efecto global del trasplante.

En el perfil lipídico también se han descrito alteraciones en los pacientes con cáncer en general y en los que presentan EICH asociado al trasplante^{143, 231}. En nuestra serie encontramos elevación significativa del colesterol total al año, como cabría esperar del

efecto global del trasplante, que fue mayor en aquellos que sufrieron EICH, tanto agudo como crónico. Las cifras de triglicéridos que se elevaron de forma global al mes del trasplante, no variaron en función de la presencia o no de EICH como sería esperable, pero sí lo hicieron a los 3 y 6 meses en aquellos pacientes con EICH agudo. Esta elevación significativa al mes del trasplante puede ser consecuencia de múltiples factores que intervienen durante el primer mes y que son independientes de la presencia o no de EICH, como el soporte nutricional empleado y la composición del mismo, dato que tampoco se ha podido constatar.

Otra de las consecuencias del trasplante y del cáncer en general es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, asociada a los tratamientos, a las alteraciones nutricionales y a la propia enfermedad¹⁴². En nuestra serie no se observaron elevaciones significativas de las cifras de glucemia basal de forma global, pero sí a los 6 meses del trasplante en los pacientes que presentaron EICH, tanto agudo como crónico.

A todo esto habría que sumar la tendencia de estos pacientes a seguir dietas poco saludables debido en parte a las aversiones alimentarias que desarrollan, a llevar una vida sedentaria y al apetito compulsivo y selectivo que presentan como consecuencia del tratamiento con corticoides que pueden recibir. Todo esto favorece el incremento de masa grasa y la atrofia muscular.

Por todo ello, los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos son firmes candidatos a presentar complicaciones cardiovasculares y metabólicas en los años posteriores, lo que obliga a realizarles un seguimiento nutricional y metabólico a largo plazo. Sólo de esta forma se podrá disminuir el impacto del tratamiento recibido y prevenir o tratar las alteraciones que probablemente, se irán produciendo.

VI. CONCLUSIONES:

1. En nuestra serie, el trasplante influye en la evolución del estado nutricional durante el primer año. No obstante, existe una discordancia entre el grado de desnutrición en función de si se consideran datos antropométricos o bioquímicos, por lo que ambos métodos pueden resultar complementarios.

2. El estado nutricional previo al trasplante condiciona de forma clara la evolución posterior del mismo. Así, hemos observado que la antropometría al año del tratamiento es peor que al inicio del mismo lo que nos obliga a mejorar los controles y seguimiento de los pacientes después del alta hospitalaria. Por todo ello, pensamos que en los casos en los que hubiera alteraciones nutricionales graves, éstas deberían corregirse mediante un adecuado soporte nutricional antes de la realización del trasplante.

3. La determinación de proteínas viscerales antes del trasplante pone de manifiesto, con gran frecuencia, disminución de sus niveles séricos. Los valores de las mismas disminuyen y alcanzan sus valores más bajos en periodos de máximo estrés, pero ninguna de ellas, aisladamente, ha demostrado ser un buen indicador de los cambios acaecidos.

4. El trasplante influyó de forma global sobre los parámetros bioquímicos analizados, principalmente durante el primer mes. Gracias a un soporte nutricional adecuado, estos parámetros se normalizaron en la evolución posterior (6 meses y un año), a excepción del colesterol total y la creatinina. Este hecho nos hace replantearnos otras estrategias nutricionales futuras para evitar estas alteraciones bioquímicas.

5. La principal indicación de la nutrición parenteral fue la presencia de vómitos y mucositis y, su retirada, el alta hospitalaria. No se observaron complicaciones graves asociadas a la misma.

6. El estado nutricional previo al trasplante no influyó de forma significativa en la tasa de mortalidad tras el mismo, ni en la incidencia de complicaciones o en la elección del tipo de soporte nutricional empleado. Sobre este particular, es preciso reseñar que en

nuestra serie no había pacientes con criterios antropométricos de malnutrición grave antes del trasplante.

7. La presencia o ausencia de EICH no influyó en las alteraciones bioquímicas precoces observadas tras el trasplante. De ahí radica la importancia de un adecuado soporte nutricional en este periodo. Sin embargo, tanto la forma aguda como la crónica de EICH condicionó la aparición de alteraciones bioquímicas en fases posteriores. Este hallazgo nos sugiere la importancia de implementar nuevas estrategias nutricionales a medio y largo plazo en pacientes trasplantados con EICH para mitigar su influencia en estos parámetros.

VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Joosten KF, Hulst JM. Malnutrition in pediatric hospital patients: current issues. *Nutrition* 2011;27:133-7.
2. World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations. Terminology and Reference Section., International Union of Nutritional Sciences. Food and nutrition terminology : definitions of selected terms and expressions in current use (English only) = Terminologie de l'alimentation et de la nutrition = Terminologia de los alimentos y la nutricion. Rome: FAO Terminology and Reference Section; 1974.
3. Ferro-Luzzi A, Toth MJ, Elia M, Schurch B. Report of the IDECG Working Group on body weight and body composition of the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 3:S160-1.
4. Elia M, Stratton RJ. How much undernutrition is there in hospitals? *Br J Nutr* 2000;84:257-9.
5. Barbosa-Silva MC. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:248-54.
6. Lutter CK, Daelmans BM, de Onis M, et al. Undernutrition, poor feeding practices, and low coverage of key nutrition interventions. *Pediatrics* 2011;128:e1418-27.
7. Muller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ* 2005;173:279-86.
8. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
9. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr* 2008;27:72-6.
10. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, et al. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003;21:245-51.
11. Hendricks KM, Duggan C, Gallagher L, et al. Malnutrition in hospitalized pediatric patients. Current prevalence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1118-22.
12. Trier E, Thomas AG. Feeding the disabled child. *Nutrition* 1998;14:801-5.
13. Merritt RJ, Suskind RM. Nutritional survey of hospitalized pediatric patients. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1320-5.
14. Smith DE, Stevens MC, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr* 1991;150:318-22.
15. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird WC, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1409-15.
16. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Okten A, Orem A. Serum interleukin-1 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor levels in protein malnourished patients during acute infection. *Cent Afr J Med* 1996;42:179-84.
17. Manary MJ, Brewster DR. Potassium supplementation in kwashiorkor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:194-201.
18. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. *BMJ* 2003;326:146-51.

19. Alam NH, Hamadani JD, Dewan N, Fuchs GJ. Efficacy and safety of a modified oral rehydration solution (ReSoMaL) in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhea. *J Pediatr* 2003;143:614-9.
20. Gracey M. Nutritional effects and management of diarrhoea in infancy. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:110-26.
21. Rossi MA, Zucoloto S. Ultrastructural changes in nutritional cardiomyopathy of protein-calorie malnourished rats. *Br J Exp Pathol* 1982;63:242-53.
22. World Health Organization. Management of severe malnutrition : a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: World Health Organization; 1999.
23. Deen JL, Funk M, Guevara VC, et al. Implementation of WHO guidelines on management of severe malnutrition in hospitals in Africa. *Bull World Health Organ* 2003;81:237-43.
24. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, et al. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet* 2004;363:1110-5.
25. Ramirez Prada D, Delgado G, Hidalgo Patino CA, Perez-Navero J, Gil Campos M. Using of WHO guidelines for the management of severe malnutrition to cases of marasmus and kwashiorkor in a Colombia children's hospital. *Nutr Hosp* 2011;26:977-83.
26. Bernal C, Velasquez C, Alcaraz G, Botero J. Treatment of severe malnutrition in children: experience in implementing the World Health Organization guidelines in Turbo, Colombia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:322-8.
27. Weisstaub G, Araya M. Acute malnutrition in Latin America: the challenge of ending avoidable deaths. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47 Suppl 1:S10-4.
28. Martínez Costa C PGC. Valoración del estado nutricional. . *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría Gastroenterología, Hepatología y Nutrición* 2009:313-8.
29. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3:566-9.
30. Mukherjee KL. Classification of protein-calorie undernutrition in children. *Arch Dis Child* 1967;42:647-51.
31. Gomez F, Ramos Galvan R, Frenk S, Cravioto Munoz J, Chavez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull World Health Organ* 2000;78:1275-80.
32. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
33. de Onis M, Blossner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2003;32:518-26.
34. Taj MM, Pearson AD, Mumford DB, Price L. Effect of nutritional status on the incidence of infection in childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10:283-7.
35. Stewart CF, Arbuck SG, Fleming RA, Evans WE. Relation of systemic exposure to unbound etoposide and hematologic toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:385-93.
36. Rodriguez Martinez G, Sarria Chueca A, Fleta Zaragozano J, Moreno Aznar LA, Bueno Sanchez M. [Exploration of the nutritional status and body composition]. *An Esp Pediatr* 1998;48:111-5.

37. Rodriguez PN, Bermudez EF, Rodriguez GS, et al. [Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationships among methods]. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:102-9.
38. Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB, Horlick M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. *Pediatrics* 2004;113:1285-90.
39. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:10-6.
40. Martin JJ, Hernandez LS, Gonzalez MG, Mendez CP, Rey Galan C, Guerrero SM. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992-2006. *Acta Paediatr* 2008;97:955-8.
41. Albanil Ballesteros M, Sanchez Martin M, de la Torre Verdu M, Olivas Dominguez A, Sanchez Mendez M, Sanz Cuesta T. [Prevalence of obesity in 14-year-olds in four primary care centers. Trends in weight changes since the age of two years old]. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:39-44.
42. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. [Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
43. Martos-Moreno GA, Argente J. [Paediatric obesities: from childhood to adolescence]. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:63 e1-23.
44. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:46-52.
45. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 1:S35-44.
46. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:72-83.
47. Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother* 2005;39:2046-55.
48. Brouwer CA, Gietema JA, Vonk JM, et al. Body mass index and annual increase of body mass index in long-term childhood cancer survivors; relationship to treatment. *Support Care Cancer* 2012;20:311-8.
49. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:e198-205.
50. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, et al. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:1623-30.
51. Poulriot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.

52. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:801-9.
53. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33 Suppl 1:S60-5.
54. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-85.
55. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
56. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007;115:2316-22.
57. Jones KL. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diabetes* 2006;7:311-21.
58. Owen CG, Whincup PH, Orfei L, et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:866-77.
59. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:965-7.
60. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1328-34 e1.
61. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:523-9.
62. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91.
63. Amato A, Santoro N, Calabro P, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1772-4.
64. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114:104-8.
65. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
66. Bau AM, Ernert A, Schenk L, et al. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:107-13.
67. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
68. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
69. Byers TE, Rosenthal RI, Marshall JR, Rzepka TF, Cummings KM, Graham S. Dietary history from the distant past: a methodological study. *Nutr Cancer* 1983;5:69-77.
70. Byers T, Marshall J, Anthony E, Fiedler R, Zielezny M. The reliability of dietary history from the distant past. *Am J Epidemiol* 1987;125:999-1011.

71. Beaton GH, Milner J, McGuire V, Feather TE, Little JA. Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. *Am J Clin Nutr* 1983;37:986-95.
72. Sanchez Gonzalez E, Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia JM, Ferrandez Longas A, Lopez de Lara D, Lopez-Siguero JP. [Spanish growth studies: the current situation, their effectiveness and recommendations for their use]. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:193 e1-16.
73. McLaren DS, Read WW. Weight/length classification of nutritional status. *Lancet* 1975;2:219-21.
74. Waterlow JC. Anthropometric assessment of malnutrition in children. *Lancet* 1979;2:250-1.
75. Cole TJ, Donnet ML, Stanfield JP. Weight-for-height indices to assess nutritional status--a new index on a slide-rule. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1935-43.
76. Frisancho AR, Flegel PN. Relative merits of old and new indices of body mass with reference to skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1982;36:697-9.
77. Shukla A, Forsyth HA, Anderson CM, Marwah SM. Infantile overnutrition in the first year of life: a field study in Dudley, Worcestershire. *Br Med J* 1972;4:507-15.
78. Mukhopadhyay DK, Biswas R, Chakraborty M, Sadhukhan SK, Banik KK. Anthropometric failure, a new approach to measure undernutrition: an experience from a rural community of West Bengal, India. *J Indian Med Assoc* 2009;107:211-4, 36.
79. Flegal KM, Ogden CL, Yanovski JA, et al. High adiposity and high body mass index-for-age in US children and adolescents overall and by race-ethnic group. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1020-6.
80. Bose K, Biswas S, Bisai S, et al. Stunting, underweight and wasting among Integrated Child Development Services (ICDS) scheme children aged 3-5 years of Chapra, Nadia District, West Bengal, India. *Matern Child Nutr* 2007;3:216-21.
81. Johnson W, Vazir S, Fernandez-Rao S, Kankipati VR, Balakrishna N, Griffiths PL. Using the WHO 2006 child growth standard to assess the growth and nutritional status of rural south Indian infants. *Ann Hum Biol* 2012;39:91-101.
82. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002:1-190.
83. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
84. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007;137:144-8.
85. Breastfeeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:16-26.
86. de Onis M, Onyango AW. The Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the growth of breastfed infants. *Acta Paediatr* 2003;92:413-9.
87. de Onis M, Dasgupta P, Saha S, Sengupta D, Blossner M. The National Center for Health Statistics reference and the growth of Indian adolescent boys. *Am J Clin Nutr* 2001;74:248-53.
88. Sobradillo B AA, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (estudio longitudinal y transversal). Bilbao. Instituto de

Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Obergozo Eizaguirre 2004.

89. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000;47:316-23.
90. Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. *Acta Paediatr* 2002;91:739-54.
91. Deheeger M, Rolland-Cachera MF. [Longitudinal study of anthropometric measurements in Parisian children aged ten months to 18 years]. *Arch Pediatr* 2004;11:1139-44.
92. McDowell MA, Fryar CD, Hirsch R, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: U.S. population, 1999-2002. *Adv Data* 2005;1-5.
93. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17-24.
94. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55:489-98.
95. Wang ZM, Heshka S, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Systematic organization of body-composition methodology: an overview with emphasis on component-based methods. *Am J Clin Nutr* 1995;61:457-65.
96. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169-75.
97. Wang ZM, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19-28.
98. Wang ZM, Deurenberg P, Guo SS, et al. Six-compartment body composition model: inter-method comparisons of total body fat measurement. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:329-37.
99. Mattsson S, Thomas BJ. Development of methods for body composition studies. *Phys Med Biol* 2006;51:R203-28.
100. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res* 2004;12:1633-40.
101. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992;11:199-209.
102. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996;271:E941-51.
103. Mager DR, Wykes LJ, Roberts EA, Ball RO, Pencharz PB. Branched-chain amino acid needs in children with mild-to-moderate chronic cholestatic liver disease. *J Nutr* 2006;136:133-9.
104. Pencharz PB, Ball RO. Different approaches to define individual amino acid requirements. *Annu Rev Nutr* 2003;23:101-16.
105. Young VR, Marchini JS, Cortiella J. Assessment of protein nutritional status. *J Nutr* 1990;120 Suppl 11:1496-502.
106. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000;83:575-91.

107. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician* 2002;65:1575-8.
108. Whitehead RG, Frood JD, Poskitt EM. Value of serum-albumin measurements in nutritional surveys. A reappraisal. *Lancet* 1971;2:287-9.
109. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17:432-7.
110. Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, De Visscher M. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 1975;63:61-7.
111. Mears E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* 1996;12:479-84.
112. Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT, James WP. Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979;2:230-2.
113. Chadwick SJ, Sim AJ, Dudley HA. Changes in plasma fibronectin during acute nutritional deprivation in healthy human subjects. *Br J Nutr* 1986;55:7-12.
114. Kirby DF, Marder RJ, Craig RM, Eskildsen R, Middaugh P. The clinical evaluation of plasma fibronectin as a marker for nutritional depletion and repletion and as a measure of nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:705-8.
115. Polberger SK, Fex GA, Axelsson IE, Raiha NC. Eleven plasma proteins as indicators of protein nutritional status in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1990;86:916-21.
116. Dinleyici EC, Kilic Z, Buyukkaragoz B, et al. Serum IGF-1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:279-83.
117. Seale JL, Rumpler WV, Conway JM, Miles CW. Comparison of doubly labeled water, intake-balance, and direct- and indirect-calorimetry methods for measuring energy expenditure in adult men. *Am J Clin Nutr* 1990;52:66-71.
118. Jebb SA, Murgatroyd PR, Goldberg GR, Prentice AM, Coward WA. In vivo measurement of changes in body composition: description of methods and their validation against 12-d continuous whole-body calorimetry. *Am J Clin Nutr* 1993;58:455-62.
119. Murgatroyd PR, Davies HL, Prentice AM. Intra-individual variability and measurement noise in estimates of energy expenditure by whole body indirect calorimetry. *Br J Nutr* 1987;58:347-56.
120. Fields DA, Kearney JT, Copeland KC. MedGem hand-held indirect calorimeter is valid for resting energy expenditure measurement in healthy children. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1755-61.
121. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988;37:287-301.
122. Davidoff AM. Pediatric oncology. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:225-33.
123. Missaoui N, Khouzemi M, Landolsi H, et al. Childhood cancer frequency in the center of Tunisia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:537-42.
124. Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics* 2010;126:129-36.
125. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004;100:677-87.

126. Barr R, Collins L, Nayiager T, et al. Nutritional status at diagnosis in children with cancer. 2. An assessment by arm anthropometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e101-4.
127. Barr RD, Gibson BE. Nutritional status and cancer in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:491-4.
128. Bonaccorsi G, Baggiani L, Bassetti A, et al. Body composition assessment in a sample of eight-year-old children. *Nutrition* 2009;25:1020-8.
129. Oguz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoglu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:35-41.
130. Isanaka S, Villamor E, Shepherd S, Grais RF. Assessing the impact of the introduction of the World Health Organization growth standards and weight-for-height z-score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics* 2009;123:e54-9.
131. Guerra LT, Rosa AR, Romani RF, Gurski RR, Schirmer CC, Krueel CD. Serum transferrin and serum prealbumin as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer. *Nutr Hosp* 2009;24:241-2.
132. Garcia-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. [Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient]. *Nutr Hosp* 2006;21 Suppl 3:10-6.
133. Martin Salces M, de Paz R, Hernandez-Navarro F. [Therapeutic recommendations in the oncohematological patient]. *Nutr Hosp* 2006;21:379-85.
134. Segura A, Pardo J, Jara C, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24:801-14.
135. Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. *Cancer Res* 1977;37:2327-35.
136. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group. *Nutr Clin Pract* 2005;20:377-93.
137. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003;1:159-68.
138. Langstein HN, Doherty GM, Fraker DL, Buresh CM, Norton JA. The roles of gamma-interferon and tumor necrosis factor alpha in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Res* 1991;51:2302-6.
139. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:103-23.
140. Tisdale MJ. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? *Future Oncol* 2010;6:503-13.
141. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:286-98.
142. Holroyde CP, Reichard GA. Carbohydrate metabolism in cancer cachexia. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 5:55-9.
143. Nydegger UE, Butler RE. Serum lipoprotein levels in patients with cancer. *Cancer Res* 1972;32:1756-60.
144. Pisters PW, Brennan MF. Amino acid metabolism in human cancer cachexia. *Annu Rev Nutr* 1990;10:107-32.
145. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy: G. H. A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res* 1983;43:3466-92.

146. Hammond KD, Balinsky D. Activities of key gluconeogenic enzymes and glycogen synthase in rat and human livers, hepatomas, and hepatoma cell cultures. *Cancer Res* 1978;38:1317-22.
147. Waterhouse C. Oxidation and metabolic interconversion in malignant cachexia. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 5:61-6.
148. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985;55:273-8.
149. McAnena OJ, Daly JM. Impact of antitumor therapy on nutrition. *Surg Clin North Am* 1986;66:1213-28.
150. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998;32:76-80.
151. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:48-51.
152. van Eys J. Effect of nutritional status on responses to therapy. *Cancer Res* 1982;42:747s-53s.
153. Jorquera F, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J. Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition* 1996;12:442-7.
154. Bidlack WR, Brown RC, Mohan C. Nutritional parameters that alter hepatic drug metabolism, conjugation, and toxicity. *Fed Proc* 1986;45:142-8.
155. Alleyne GA. The effect of severe protein calorie malnutrition on the renal function of Jamaican children. *Pediatrics* 1967;39:400-11.
156. van Eys J. Malnutrition in children with cancer: incidence and consequence. *Cancer* 1979;43:2030-5.
157. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
158. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27:2339-55.
159. Esbenschade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:372-8.
160. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-65.
161. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1249-54.
162. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:881-91.
163. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:294-9.
164. Bray GA, York DA. Clinical review 90: Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2771-6.
165. Davies JH, Evans BA, Jones E, Evans WD, Jenney ME, Gregory JW. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:358-65.

166. Brennan BM, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:163-9.
167. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
168. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:777-83.
169. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1183-9.
170. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr* 2012;38:4.
171. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3742-5.
172. Albertsson-Wikland K, Lannering B, Marky I, Mellander L, Wannholt U. A longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumors. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:966-73.
174. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res* 2000;53:193-9.
175. Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res* 1998;43:607-13.
176. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35.
177. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin S, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team. *Pediatrics* 2000;105:1115-8.
178. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2775-8.
179. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:2953-60.
180. Skoczen S, Surmiak M, Strojny W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:65-77.
181. Skolin I, Hursti UK, Wahlin YB. Parents' perception of their child's food intake after the start of chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001;18:124-36.
182. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4:185-97.
183. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:2063-9.

184. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3051-5.
185. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:424-30.
186. American Cancer Society. Cancer facts & figures. In. Atlanta, GA: The Society:v.
187. Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:502-5.
188. Donaldson SS, Wesley MN, DeWys WD, Suskind RM, Jaffe N, vanEys J. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child* 1981;135:1107-12.
189. Sala A, Rossi E, Antillon F, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A perspective from Central America. *Eur J Cancer* 2012.
190. Wessels G, Hesselink PB, Van Ommeren KH, Boonstra V. Nutrition, morbidity, and survival in South African children with Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:321-7.
191. Viana MB, Fernandes RA, de Oliveira BM, Murao M, de Andrade Paes C, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86:113-20.
192. Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:9-14.
193. Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:534-8.
194. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, et al. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:34-7.
195. Chin D, Sklar C, Donahue B, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80:798-804.
196. Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:71-6.
197. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010;174:741-52.
198. Fernandez A, Brada M, Zabulienė L, Karavitaki N, Wass JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:733-72.
199. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009;12:40-50.
200. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, et al. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:669-74.

201. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4639-45.
202. Lackner H, Benesch M, Moser A, et al. Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:259-63.
203. Faraci M, Calevo MG, Lanino E, et al. Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. *Haematologica* 2006;91:1096-9.
204. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*;45:219-34.
205. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:439-49.
206. Mohamed SY, Fadhil I, Hamladji RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the Eastern Mediterranean Region (EMRO) 2008-2009: report on behalf of the Eastern Mediterranean Bone Marrow Transplantation (EMBT) Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:81-93.
207. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802.
208. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
209. Leung W, Campana D, Yang J, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118:223-30.
210. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
211. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 2006;24:145-51.
212. Shaw PJ, Kan F, Woo Ahn K, et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood* 2010;116:4007-15.
213. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-54.
214. Brunstein CG, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. *Blood* 2009;113:5628-34.

215. Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, Ruggeri A, Purtill D, Gluckman E. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:653-9.
216. Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:255-67.
217. Alousi A, de Lima M. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:560-70.
218. Satwani P, Morris E, Bradley MB, Bhatia M, van de Ven C, Cairo MS. Reduced intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with malignant and non-malignant diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1-8.
219. Barrett AJ, Savani BN. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 2006;20:1661-72.
220. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-8.
221. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004;104:961-8.
222. Ruiz-Delgado GJ, Rodriguez-Romo L, Tarin-Arzaga LC, Lutz-Presno J, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ. Reduced-intensity allografting in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:439-40.
223. Perez-Martinez A, Gonzalez-Vicent M, Valentin J, et al. Early evaluation of immune reconstitution following allogeneic CD3/CD19-depleted grafts from alternative donors in childhood acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1419-27.
224. Leung W, Pitts N, Burnette K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for infants with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:717-22.
225. Lee JH, Lim GY, Im SA, Chung NG, Hahn ST. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Radiol* 2008;9:449-57.
226. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:51-8.
227. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003;30:76-83.
228. Lopez-Castano F, Onate-Sanchez RE, Roldan-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-21.
229. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:273-95.
230. Tanaka K, Sullivan KM, Shulman HM, Sale GE, Tanaka A. A clinical review: cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *J Dermatol* 1991;18:11-7.

231. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:297-322.
232. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1143-50.
233. Lones MA, Kirov I, Said JW, Shintaku IP, Neudorf S. Post-transplant lymphoproliferative disorder after autologous peripheral stem cell transplantation in a pediatric patient. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1021-4.
234. Mohamed SY, Fadhil I, Hamladji RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the Eastern Mediterranean Region (EMRO) 2008-2009: report on behalf of the Eastern Mediterranean Bone Marrow Transplantation (EMBT) Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:81-93.
235. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116:5824-31.
236. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111:439-45.
237. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344:881-8.
238. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118:2618-21.
239. Konopacki J, Procher R, Robin M, et al. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica* 2012.
240. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, Hu N, Sharma A. Hematopoietic stem cell transplantation for people with ss-thalassaemia major. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008708.
241. Kelly MJ, Pennarola BW, Rodday AM, Parsons SK. Health-related quality of life (HRQL) in children with sickle cell disease and thalassemia following hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Pediatr Blood Cancer* 2012.
242. Pession A, Masetti R, Di Leo C, Franzoni M, Prete A. HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Pediatr Rep* 2011;3 Suppl 2:e12.
243. Sung KW, Park JE, Chueh HW, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:660-5.
244. Perez-Martinez A, Leung W, Munoz E, et al. KIR-HLA receptor-ligand mismatch associated with a graft-versus-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric metastatic solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:120-4.
245. Perez-Martinez A, de Prada Vicente I, Fernandez L, et al. Natural killer cells can exert a graft-vs-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Exp Hematol* 2012;40:882-91 e1.

246. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, Brinkman D, Prakken B, Kuis W. Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe Juvenile Idiopathic Arthritis. *Autoimmunity* 2008;41:632-8.
247. Jones L, Watling RM, Wilkins S, Pizer B. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003298.
248. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD002920.
249. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract* 1994;9:91-100.
250. Hays DM, Merritt RJ, White L, Ashley J, Siegel SE. Effect of total parenteral nutrition on marrow recovery during induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:134-40.
251. Lipman TO. Clinical trials of nutritional support in cancer. Parenteral and enteral therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:91-102.
252. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:95-100.
253. van Eys J, Wesley MN, Cangir A, et al. Safety of intravenous hyperalimentation in children with malignancies: a cooperative group trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:291-4.
254. Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 1:S9-15.
255. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001;131:2578S-84S; discussion 90S.
256. Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:339-44.
257. Bowman LC, Williams R, Sanders M, Ringwald-Smith K, Baker D, Gajjar A. Algorithm for nutritional support: experience of the Metabolic and Infusion Support Service of St. Jude Children's Research Hospital. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:76-80.
258. Rickard KA, Coates TD, Grosfeld JL, Weetman RM, Baehner RL. The value of nutrition support in children with cancer. *Cancer* 1986;58:1904-10.
259. Dwyer J. Nutrition education of the cancer patient and family. Myths and realities. *Cancer* 1986;58:1887-96.
260. Kelly K. An overview of how to nourish the cancer patient by mouth. *Cancer* 1986;58:1897-901.
261. Moody K, Charlson ME, Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:717-21.
262. Langdana A, Tully N, Molloy E, Bourke B, O'Meara A. Intensive enteral nutrition support in paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:741-6.
263. Mulder PO, Bouman JG, Gietema JA, et al. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Comparison of total parenteral versus partial parenteral plus enteral nutrition. *Cancer* 1989;64:2045-52.

264. Aquino VM, Smyrl CB, Hagg R, McHard KM, Prestridge L, Sandler ES. Enteral nutritional support by gastrostomy tube in children with cancer. *J Pediatr* 1995;127:58-62.
265. Deswarte-Wallace J, Firouzbakhsh S, Finklestein JZ. Using research to change practice: enteral feedings for pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001;18:217-23.
266. Mathew P, Bowman L, Williams R, et al. Complications and effectiveness of gastrostomy feedings in pediatric cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:81-5.
267. Mauer AM, Burgess JB, Donaldson SS, et al. Special nutritional needs of children with malignancies: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:315-24.
268. Thompson JL, Duffy J. Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract* 2008;23:533-46.
269. Pencharz PB. Aggressive oral, enteral or parenteral nutrition: prescriptive decisions in children with cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:73-5.
270. Han-Markey T. Nutritional considerations in pediatric oncology. *Semin Oncol Nurs* 2000;16:146-51.
271. Seres D, Sacks GS, Pedersen CA, et al. Parenteral nutrition safe practices: results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:259-65.
272. Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, et al. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 1993;72:2732-8.
273. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31:451-7.
274. Dunn RL, Stettler N, Mascarenhas MR. Refeeding syndrome in hospitalized pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2003;18:327-32.
275. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286-301.
276. Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs* 2010;27:40-7.
277. Skolin I, Hernell O, Larsson MV, Wahlgren C, Wahlin YB. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children with malignant disease. *J Pediatr Oncol Nurs* 2002;19:154-63.
278. den Broeder E, Lippens RJ, van 't Hof MA, et al. Nasogastric tube feeding in children with cancer: the effect of two different formulas on weight, body composition, and serum protein concentrations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:351-60.
279. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562-8.
280. Barbosa-Cortes L, Villa-Tapia A, Rivera-Marquez H, Mejia-Arangure JM. [The influence of different factors on energy intake and Basal metabolic rate in children with cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:153-62.
281. Rodriguez G, Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Bueno M. Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr* 2002;21:255-60.

282. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resusc* 2012;14:202-10.
283. Smallwood CD, Mehta NM. Accuracy of Abbreviated Indirect Calorimetry Protocols for Energy Expenditure Measurement in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012.
284. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
285. Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:445-6; discussion 51.
286. Barr R, Collins L, Nayiager T, et al. Nutritional status at diagnosis in children with cancer. 2. An assessment by arm anthropometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e101-4.
287. Pedrón C BM, Hernández R, López P et al. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15.
288. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, Fomia L, Pirovano L, Masera G. Total parenteral nutrition and nutritional assessment and leukaemic children undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1991;27:758-62.
289. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006;25:588-95.
290. Goulet O, Antebi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;34:485-95.
291. Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121:e678-86.
292. Gil Hernández A CTO. Nutrigenómica. Regulación de la expresión génica por nutrientes y otros componentes alimentarios. *Tratado de Nutrición Bases biológicas y bioquímicas de la nutrición* 2005;1:1041-77.
293. van Eys J, Cangir A, Carter P, Coody D. Effect of nutritional supportive therapy on children with advanced cancer. *Cancer Res* 1982;42:713s-4s.
294. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:461-8.